IRINA-DRAGA CĂRUNTU
CORIOLAN COTUȚIU

HISTOLOGIE

ȚESUTURI FUNDAMENTALE

EDITURA "GR.T. POPA"
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE IAȘI
2004

Scanned with OKEN Scanner

05/2005

IRINA-DRAGA CĂRUNTU

CORIOLAN COTUȚIU

HISTOLOGIE

ȚESUTURI FUNDAMENTALE

BIBLIOTECA U.M.F. IASI

BARCOD: 0261592388

Inv. 348530
BIBLIOTE[illegible] U.M.F. IAȘI
Cota V_11779

EDITURA "GR. T. POPA" – U.M.F. IAȘI
2004

Scanned with OKEN Scanner

PREFAŢĂ

Progresul ştiinţifico-tehnologic, ce caracterizează cunoaşterea umană la începutul mileniului III, are un impact indubitabil şi asupra domeniului morfologiei normale şi patologice, unde direcţiile de investigaţie s-au extins de la nivelul celular, la cel molecular. Această extindere face ca histologia (considerată ştiinţa organizării la nivel structural şi ultrastructural a organismelor) să devină un pion principal în definirea şi afirmarea medicinii celulare şi moleculare. Depăşind de mult stadiul pur descriptiv, limitat la aşa-numita "vedere colorată", abordarea modernă a histologiei face apel la o multitudine de instrumente conexe, preluate din sfera biologiei, biochimiei, imunologiei, geneticii şi fiziologiei.

Oferim o atare abordare, cu multiple referiri interdisciplinare, prin publicarea lucrării de faţă, punând la dispoziţia cititorului un volum de histologie dedicat în exclusivitate ţesuturilor fundamentale, ca elemente definitorii în arhitectonica şi funcţionalitatea organismului uman. Raportată la contextul cărţilor de histologie apărute în ultimul deceniu în literatura medicală din România, individualitatea ştiinţifică a lucrării noastre rezultă din modul de detaliere, corelare şi rafinare a informaţiilor, care îi conferă statutul de tratat. Astfel, pe parcursul a peste 200 de pagini, sunt prezentate noţiuni de factură clasică şi de dată foarte recentă, care permit dezvoltarea unui cadru mult mai cuprinzător decât cel existent în cărţile amintite, cadru capabil să acopere necesităţile formative în diverse etape de instruire academică, începând de la studiile universitare generale, până la specializările prin programe de rezidenţiat, masterat şi/sau doctorat. Textul poate fi utilizat ca suport de curs pentru module de învăţământ dirijat, dar stilul expunerii îl recomandă, deopotrivă, ca resursă uşor accesibilă pentru studiul individual.

La nivel conceptual, structurarea materialului şi maniera de tratare asigură originalitatea lucrării, fondată pe un vast material bibliografic (incluzând tratatele considerate de referinţă pentru domeniu) şi construită prin experienţa autorilor în predarea histologiei şi în practicarea diagnosticului anatomo-patologic.

Scanned with OKEN Scanner

Considerăm că demersul nostru se înscrie în tradiţia şcolii de histologie ieşene, iar colaborarea dintre cei doi autori reflectă aspiraţia de continuitate a acestei şcoli, prin transmiterea înaltului profesionalism şi a dorinţei de perfecţionare de la o generaţie la alta.

Textul este organizat pe patru capitole, gradul de detaliere a cuprinsului şi indexul alfabetic de termeni facilitând accesul rapid şi comod la informaţie. Ilustrarea datelor teoretice se bazează pe un număr de 104 fotografii, realizate pe preparate microscopice de colecţie; pentru a permite vizualizarea acestor fotografii, în format color, de către un număr cât mai larg de utilizatori, s-a convenit postarea lor pe un site specific, adresabil via pagina web a Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi. De asemenea, sunt incluse 102 scheme de concepţie proprie sau adaptate, care au fost desenate de dr. Alexandra Hârţan.

În realizarea acestei lucrări, eforturilor autorilor li s-a adăugat sprijinul acordat de prof. dr. doc. Gioconda Dobrescu, dr. Alina Floarea-Strat şi conf. dr. Horaţiu Varlam care, în urma parcurgerii manuscrisului, au formulat sugestii şi comentarii extrem de utile pentru elaborarea versiunii finale. Totodată, amintim bunăvoinţa prof. dr. Gh. Adomnicăi şi dr. Florin Vrânceanu, de a ne fi furnizat valoroase surse primare de documentare. Un ajutor preţios a fost primit din partea prof. Olga Rusu, care a verificat, cu minuţiozitate şi competenţă, acurateţea exprimării în limba română. Cartea vede azi lumina tiparului prin strădaniile unei tehnoredactări de excepţie, prin care prof. Smaranda Acatrinei a intrat în competiţie cu marile case editoriale. Tuturor acestora, le adresăm alesele noastre mulţumiri.

August, 2004 *Autorii*

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

PREFAȚĂ 1

CUPRINS 3

ABREVIERI 5

CAPITOLUL I 7

ȚESUTUL EPITELIAL

1. ȚESUTUL EPITELIAL DE TAPETARE 9
2. ȚESUTUL EPITELIAL SECRETOR – GLANDULAR 30
3. MEMBRANA BAZALĂ 47

CAPITOLUL II 49

ȚESUTUL CONJUNCTIV

1. COMPONENTELE ȚESUTULUI CONJUNCTIV 51
2. VARIETĂȚI DE ȚESUT CONJUNCTIV 77
3. ȚESUTUL CARTILAGINOS 85
4. ȚESUTUL OSOS 91

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL III 119
ȚESUTUL MUSCULAR

1. ȚESUTUL MUSCULAR STRIAT SCHELETIC 122
2. ȚESUTUL MUSCULAR STRIAT CARDIAC 137
3. ȚESUTUL MUSCULAR NETED 144

CAPITOLUL IV 151
ȚESUTUL NERVOS

1. NEURONUL 155
2. FIBRELE NERVOASE 163
3. SINAPSELE NEURONALE 169
4. CELULELE DE SUSȚINERE 174
5. HISTOFIZIOLOGIA ȚESUTULUI NERVOS 177
6. ELEMENTE DE HISTOGENEZĂ A ȚESUTULUI NERVOS 181
7. COMPONENTELE SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC 183
8. COMPONENTELE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL 188
9. SISTEMUL NERVOS SOMATIC ŞI AUTONOM 216

BIBLIOGRAFIE 221

INDEX 223

Scanned with OKEN Scanner

ABREVIERI

ACTH – *eng.* adrenocorticotropic hormone / hormon adrenocorticotrop
AMP – adenozinmonofosfat
ADN – acid dezoxiribonucleic
APUD – *eng.* amino precursor uptake and decarboxilation / preluare şi decarboxilare a precursorilor aminici
ARN – acid ribonucleic
ATP – adenozintrifosfat
BDGF – *eng.* bone derived growth factor / factor de creştere derivat din os
BDNF – *eng.*brain-derived neurotrophic factor / factor neurotrofic derivat din creier
BMP – *eng.* bone morphogenic protein / proteină osteo-morfogenică
CAM – *eng.* cell adhesion molecule / moleculă de adeziune celulară
CD – *eng.* cluster of differentiation / clasă de diferenţiere leucocitară
CFU-GM – *eng.* colony-forming unit – granulocyte-monocyte / unitate formatoare de colonii pentru granulocite şi monocite
CR1 – fracţiune C3b a complementului
CRH – *eng.* corticotropin-releasing hormone / hormon de eliberare a corticotropinei
ECF – *eng.* eosinophil chemotactic factor / factor chemotactic pentru eozinofile
EGF – *eng.* epidermal growth factor / factor de creştere epidermic
ESL – *eng.* E-selectin ligand / ligand selectină E
Fab – *eng.* antigen-binding fragment / fragment de legare a antigenului
Fc – *eng.* crystallizable fragment / fragment cristalizabil al imunoglobulinei
FGF – *eng.* fibroblast growth factor / factor de creştere fibroblastic
GABA – *eng.* γ-aminobutyric acid / acid γ-aminobutiric
GHRH – *eng.* growth hormone-releasing hormone / hormon de eliberare a hormonului de creştere
GM-CSF – *eng.* granulocyte-monocyte colony-stimulating factor / factor de stimulare a coloniilor granulocitare şi monocitare
GTP – *eng.* guanosine triphosphate / trifosfat de guanozină
HDL – *eng.* high density lipoproteins / lipoproteine cu densitate înaltă
HE – hematoxilină-eozină
HLA – *eng.* Human Leucocyte Antigen / antigen leucocitar uman

Scanned with OKEN Scanner

ICAM – *eng.* intercellular adhesion molecule / moleculă de adeziune intercelulară
IFN – interferon
Ig – imunoglobulină
IGF – *eng.* insulin growth factor / factor de creştere de tip insulinic
IL – interleukină
LDL – *eng.* low density lipoproteins / lipoproteine cu densitate joasă
LFA – *eng.* leukocyte function antigen / antigen de funcţionare leucocitar
MAP – *eng.* microtubule-associated protein / proteină asociată microtubulului
NCAM – *eng.* neural cell adhesion molecule / moleculă de adeziune celulară neuronală
NCF – *eng.* neutrophil chemotactic factor / factor chemotactic pentru neutrofile
NGF – *eng.* neural growth factor / factor de creştere neural
PAF – *eng.* platelet activating factor / factor de activare plachetar
PAS – *eng.* periodic acid Schiff / acid periodic Schiff
PDGF – *eng.* platelet-derived growth factor / factor de creştere derivat din plachete
PECAM – *eng.* platelet-endothelial cell adhesion molecule / moleculă de adeziune celulară plachete-endoteliu
PG – prostaglandine
PGF – *eng.* platelet growth factor / factor de creştere plachetar
PSGL – *eng.* P-selectin glycoprotein ligand / ligand glicoproteic al selectinei P
REN – reticul endoplasmatic neted
RER – reticul endoplasmatic rugos
SCF – *eng.* stem cell factor / factor de creştere pentru celula stem
SGF – *eng.* skeletal growth factor / factor de creştere scheletic
TGF – *eng.* transforming growth factor / factor de creştere transformant
TNF – *eng.* tumor necrosis factor / factor de necroză tumorală
TRH – *eng.* thyrotropin releasing hormone / hormon de eliberare a tireotropinei
UCP – *eng.* uncoupling protein / proteină de decuplare
VCAM – *eng.* vascular cell adhesion molecule / moleculă de adeziune celulară vasculară
VIP – *eng.* vasoactive intestinal peptide / peptid intestinal vasoactiv

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL I

ȚESUTUL EPITELIAL

1. ȚESUTUL EPITELIAL DE TAPETARE 9

1.1. NOMENCLATURĂ ŞI CLASIFICARE 9

1.2. CARACTERISTICILE CELULELOR EPITELIALE 10

1.2.1. DENSITATEA CELULARĂ 10
1.2.2. JONCȚIUNILE INTERCELULARE 11
1.2.2.1. Joncțiuni ocludente 11
1.2.2.2. Joncțiuni aderente (de ancorare) 12
1.2.2.3. Joncțiuni comunicante 13
1.2.3. MOLECULELE DE ADEZIUNE 14
1.2.3.1. Caderinele 15
1.2.3.2. Selectinele 15
1.2.3.3. Imunoglobulinele 16
1.2.3.4. Integrinele 16
1.2.4. POLARIZAREA ŞI SPECIALIZĂRILE 16
1.2.4.1. Microvilozitățile 17
1.2.4.2. Stereocilii 18
1.2.4.3. Cilii vibratili (kinetocilii) 18
1.2.4.4. Cuticula (placa membranară) 19
1.2.4.5. Labirintul bazal 20
1.2.5. CAPACITATEA DE REGENERARE 20
1.2.6. VASCULARIZAȚIA 21
1.2.7. INERVAȚIA 21
1.2.8. RELAȚIA STRÂNSĂ CU ȚESUTUL CONJUNCTIV 21

1.3. VARIETĂȚI ALE ȚESUTULUI EPITELIAL DE TAPETARE 22
1.3.1. EPITELIUL SIMPLU PAVIMENTOS (SCUAMOS) 22
1.3.2. EPITELIUL SIMPLU CUBIC (PRISMATIC JOS) 23
1.3.3. EPITELIUL SIMPLU CILINDRIC (PRISMATIC ÎNALT) 23
1.3.4. EPITELIUL STRATIFICAT PAVIMENTOS (SCUAMOS) 25
1.3.5. EPITELIUL STRATIFICAT CUBIC (PRISMATIC JOS) 27

Scanned with OKEN Scanner

1.3.6. EPITELIUL STRATIFICAT CILINDRIC (PRISMATIC ÎNALT) 27
1.3.7. EPITELIUL PSEUDOSTRATIFICAT 28
1.3.8. EPITELIUL DE TRANZIȚIE (UROTELIUL, EPITELIUL PARAMALPIGHIAN) 29

2. ȚESUTUL EPITELIAL SECRETOR – GLANDULAR 30

2.1. ȚESUTUL EPITELIAL SECRETOR EXOCRIN 30

2.1.1. PARTICULARITĂȚI CITOLOGICE LA NIVELUL EPITELIULUI EXOCRIN 31
2.1.1.1. Celula sintetizantă de polipeptide-proteine 31
2.1.1.2. Celula sintetizantă de glicoproteine 32
2.1.1.3. Celula sintetizantă de lipide (sebum) 33
2.1.1.4. Celula transportoare de ioni 34
2.1.1.5. Celula mioepitelială 34
2.1.2. CICLUL SECRETOR 34
2.1.3. MODALITĂȚI DE ELIMINARE A PRODUSULUI DE SECREȚIE 35
2.1.4. TIPURI MORFOLOGICE DE ADENOMERE 36
2.1.4.1. Adenomerul tubular 36
2.1.4.2. Adenomerul acinos/alveolar 37
2.1.4.3. Adenomerul sacciform 39
2.1.5. TIPURI MORFOLOGICE DE CANALE 39
2.1.6. VARIETĂȚI DE GLANDE EXOCRINE 40
2.1.6.1. Glande unicelulare 40
2.1.6.2. Glande multicelulare 40

2.2. ȚESUTUL EPITELIAL SECRETOR ENDOCRIN 41

2.2.1. PARTICULARITĂȚI CITOLOGICE LA NIVELUL EPITELIULUI ENDOCRIN 42
2.2.1.1. Celula sintetizantă de polipeptide 42
2.2.1.2. Celula sintetizantă de steroizi 42
2.2.1.3. Celula sintetizantă de amine biogene 43
2.2.1.4. Celula sintetizantă de hormoni tiroidieni 44
2.2.2. HORMONI ŞI RECEPTORI PENTRU HORMONI 44
2.2.2.1. Receptorii pentru peptide şi amine biogene 44
2.2.2.2. Receptorii pentru steroizi 45
2.2.3. HISTOARHITECTONICA EPITELIULUI SECRETOR ENDOCRIN 45
2.2.3.1. Organizarea cordonală 45
2.2.3.2. Organizarea foliculară 46
2.2.3.3. Organizarea difuză 46
2.2.4. MECANISME DE REGLARE A ACTIVITĂȚII CELULELOR ENDOCRINE 47

3. MEMBRANA BAZALĂ 47

Scanned with OKEN Scanner

Termenul de **epiteliu** a avut iniţial o semnificaţie limitată, însemnând un ţesut de acoperire. Ulterior, pentru structurile epiteliale au fost observate şi alte proprietăţi generale, anume capacitate secretoare foarte dezvoltată şi capacitate receptoare. Astfel, în prezent, în cadrul ţesutului epitelial se pot diferenţia: **epiteliul de tapetare** (înveliş şi căptuşire) sau **epiteliul de suprafaţă, epiteliul secretor** (glandular) şi **epiteliul senzorial**. În acest context, se consideră că ţesutul epitelial îndeplineşte un ansamblu de **funcţii**, după cum urmează: de protecţie, de transport transcelular pentru anumite molecule, de secreţie, de absorbţie, de permeabilitate selectivă şi de recepţie a senzaţiilor.

Indiferent de apartenenţa la una dintre aceste trei varietăţi, ţesutul epitelial poate fi definit printr-o serie de **caracteristici generale** morfo-funcţionale: (1) densitatea celulară crescută, (2) prezenţa a numeroase şi variate joncţiuni intercelulare, (3) frecvenţa moleculelor de adeziune, (4) polarizarea, (5) capacitatea de regenerare, (6) lipsa vascularizaţiei, (7) inervarea, (8) relaţia strânsă cu ţesutul conjunctiv. Detalii asupra acestor caracteristici vor fi prezentate în subcapitolul 1 – Ţesutul epitelial de tapetare.

Din punct de vedere **histogenetic**, ţesutul epitelial are origine în toate cele trei foiţe embrionare. Astfel, **ectodermul** de suprafaţă generează epidermul, epiteliul anterior al corneei, epiteliul mucoasei orale şi nazale, epiteliul mucoasei din regiunea anală, epiteliul mucoasei uretrei terminale masculine, epiteliul urechii externe şi a timpanului extern – structuri în contact direct cu mediul exterior; glandele anexe ale pielii (glande sebacee, sudoripare), glandele mamare, glandele salivare, glandele nazale, glandele lacrimale şi adenohipofiza au aceeaşi origine. Din **neuroectoderm**, de la nivelul tubului neural se diferenţiază neurohipofiza, epifiza, epiteliile senzoriale specifice analizatorilor vizual, acustic şi olfactiv, iar din celulele crestelor neurale derivă medulosuprarenala şi celulele sistemului endocrin difuz. **Endodermul** formează epiteliul mucoasei sistemului digestiv (de la faringe la rect) şi sistemului respirator (de la laringe la alveolele pulmonare), epiteliul mucoaselor veziculei biliare şi canalelor biliare, epiteliul mucoasei uretrei proximale şi vezicii urinare, epiteliul urechii medii şi timpanului intern, epiteliul mucoasei vaginale (în partea inferioară), glandele anexe ale sistemelor digestiv şi respirator, tiroida, paratiroidele. **Mezodermul** realizează epiteliul de tapetare al sistemului de reproducere masculin şi feminin, alături de glandele genitale accesorii şi elementele epiteliale endocrine ale ovarului şi testiculului, epiteliul sistemului urinar, epiteliul sistemului circulator şi cel al cavităţilor interne ale organismului, epiteliul urechii interne, corticosuprarenala.

1. ŢESUTUL EPITELIAL DE TAPETARE

Ţesutul epitelial de tapetare formează adevărate membrane celulare plasate pe suprafeţe exterioare, interioare sau în structura unor cavităţi. Datorită **contiguităţii celulare**, printr-o juxtapoziţie strânsă, acest tip de epiteliu prezintă organizări variate, adaptate unor funcţii diferite (protecţie, absorbţie, difuziune, secreţie).

1.1. NOMENCLATURĂ ŞI CLASIFICARE

Conform histologiei clasice, epiteliile de tapetare (sau epiteliile de suprafaţă) se clasifică pe baza a **două criterii** utilizate în paralel: (*i*) **criteriul citologic**, care se referă la caracteristicile morfologice ale celulelor ce intră în componenţa unei varietăţi de ţesut epitelial; (*ii*) **criteriul histoarhitectonic**, care se referă la modul în care sunt organizate celulele în alcătuirea unei varietăţi de ţesut epitelial.

Sub raportul **criteriului citologic**, în structura ţesutului epitelial apar **trei tipuri principale** de celule:

- **celula pavimentoasă (scuamoasă)** – celulă deosebit de aplatizată, cu o suprafaţă mare şi o înălţime foarte mică, cu margini rectilinii sau sinuoase care delimitează poligoane neregulate; în microscopie optică, în incidenţă transversală, citoplasma apare ca o bandă fină, abia vizibilă şi cu dispoziţie arcuată în jurul nucleului;
- **celula cubică (prismatică joasă)** – celulă care are înălţimea aproximativ egală cu diametrul

Scanned with OKEN Scanner

transvers; datorită densităţii mari şi a compresiunilor reciproce, celula se prezintă ca o prismă poliedrică joasă;

- **celula cilindrică (prismatică înaltă)** – celulă care are înălţimea de două până la cinci ori mai mare faţă de diametrul transvers; ca şi în cazul celulei cubice, datorită densităţii şi compresiunii, celula are formă de prismă poliedrică înaltă.

Pe lângă aceste trei tipuri celulare principale, mai apare celula de aspect poligonal sau **celula** denumită **polimorfă**, deoarece în secţiuni histologice celula poate îmbrăca forme foarte variate. Criteriul citologic, care intervine în nomenclatura ţesuturilor epiteliale de tapetare, operează cu aceste tipuri de celule.

Din punctul de vedere al **criteriului histoarhitectonic**, epiteliile pot fi:

- **epitelii simple**, în care toate celulele constituente sunt aranjate într-un singur strat şi fiecare celulă vine în raport direct cu membrana bazală prin structuri de ancorare;
- **epitelii stratificate**, în care celulele sunt aranjate în straturi suprapuse unele peste celelalte. În aceste epitelii există un singur strat numit strat bazal, în care celulele vin în raport direct cu membrana bazală. Peste acesta se găsesc, în număr variabil, alte straturi în care celulele vin în raport unele cu celelalte. Ultimul strat formează stratul superficial, în care celulele vin în raport direct, printr-o faţă a lor, cu celulele subjacente, iar cu faţa opusă cu mediul exterior (de exemplu, la epiderm) sau interior (de exemplu, în cavităţi interne).

În urma combinării celor două criterii, rezultă următoarea **nomenclatură** pentru varietăţile ţesutului epitelial de tapetare:

- epiteliu simplu pavimentos (scuamos);
- epiteliu simplu cubic (prismatic jos);
- epiteliu simplu cilindric (prismatic înalt);
- epiteliu stratificat pavimentos (scuamos);
- epiteliu stratificat cubic (prismatic jos);
- epiteliu stratificat cilindric (prismatic înalt).

Trebuie menţionat că, în cadrul epiteliilor stratificate, stratul superficial este cel care determină componenta citologică a nomenclaturii.

Pe lângă aceste varietăţi mai există o entitate aparte, reprezentată de ţesutul epitelial **pseudostratificat**, localizat la nivelul căilor respiratorii şi la nivelul căilor urinare (la acestea din urmă fiind denumit şi epiteliu tranziţional, uroteliu, epiteliu paramalpighian).

> **Observaţie**
> Această clasificare strict morfologică şi tradiţională este utilă, practică şi didactică, dar nu ţine cont de aspectele funcţionale. În conformitate cu concepţiile histologiei moderne, epitelii de acelaşi tip morfologic îndeplinesc funcţii diferite, ceea ce face a nu putea fi considerate ca echivalente. De aceea, există tendinţa de a se defini ansambluri celulare organizate ţinând cont mai ales de **criteriile funcţionale**. Astfel, în cadrul ţesutului epitelial clasic, celulele pot fi grupate în celule absorbtive, celule de difuziune, celule secretoare, celule de barieră; un grup de celule greu de introdus este reprezentat de celulele germinale. Asupra acestor aspecte se va reveni în prezentarea varietăţilor epiteliale.

1.2. CARACTERISTICILE CELULELOR EPITELIALE

Noţiunile prezentate în continuare se referă la **caracteristicile generale morfo-funcţionale** enunţate anterior, particularizând pentru ţesutul epitelial de tapetare. Notăm însă faptul că, în general, respectivele caracteristici se regăsesc şi în cadrul celorlalte două varietăţi de ţesut epitelial, secretor (glandular) şi senzorial.

1.2.1. DENSITATEA CELULARĂ

Ţesuturile epiteliale sunt formate dintr-o **abundenţă de celule**, existând foarte puţin material intercelular. De aceea, pe secţiunile histologice, un ţesut epitelial se recunoaşte şi după nucleii celulelor – care apar foarte numeroşi şi apropiaţi între ei, limitele celulare fiind dificil de distins (având în vedere că membrana plasmatică are o grosime sub limita de rezoluţie a microscopului optic). Această caracteristică este foarte bine exprimată la epiteliile de suprafaţă ce acoperă exteriorul corpului, învelesc unele organe sau tapetează cavităţi ale organelor sau cavităţi naturale – excepţie făcând numai cele ale articulaţiilor mobile.

Scanned with OKEN Scanner

1.2.2. JONCŢIUNILE INTERCELULARE

Joncţiuni multiple şi variate asigură coeziunea, adezivitatea şi comunicarea intercelulară, permiţând o funcţionare coordonată. Se realizează astfel o juxtapoziţie celulară strânsă, importantă în menţinerea integrităţii histoarhitectonice, în special la epiteliile de tapetare.

Deşi ultrastructura şi organizarea moleculară este diferită, joncţiunile intercelulare pot fi sistematizate în trei categorii:

- **joncţiuni ocludente** sau **strânse** (*lat.* zonulae occludentes);
- **joncţiuni de ancorare** sau **aderente** (*lat.* zonulae adherentes, maculae adherentes);
- **joncţiuni comunicante** sau **distanţate** (*eng.* gap, nexus).

În situaţia în care un tip de joncţiune se întinde ca o centură sau ca un cadran pe toată suprafaţa celulei, la un anumit nivel, ea poartă denumirea de **zonulă**. În cazul în care joncţiunea apare numai din loc în loc, sub formă discontinuă, ea poartă denumirea de **maculă**.

1.2.2.1. JONCŢIUNI OCLUDENTE

- **Zonula ocludentă**

Zonula ocludentă (fig. I.1.1) apare în microscopia electronică ca o **apoziţie strânsă** a membranei plasmatice a două celule vecine.

Foiţele externe ale celor două plasmaleme fuzionează, apoi se desprind, pentru ca ulterior această secvenţă de fuzionare-desprindere să se repete de mai multe ori, pe o întindere de 0,1-0,3 μm. La locurile de fuzionare, fâşii (lanţuri) de proteine transmembranare joncţionale provenite din cele două membrane se leagă unele de altele, rezultând un "sigiliu" care închide spaţiul intercelular.

Prin tehnici de criofracturare a fost evidenţiat aspectul clivat specific stratului bilipidic al membranei celulare, rezultând jumătatea internă – numită faţa P – şi jumătatea externă, numită faţa E. Pe faţa P a membranei se poate observa un ansamblu de fâşii din proteine transmembranare anastomozate între ele, iar pe faţa E – o succesiune de "creste" sau şanţuri corespondente.

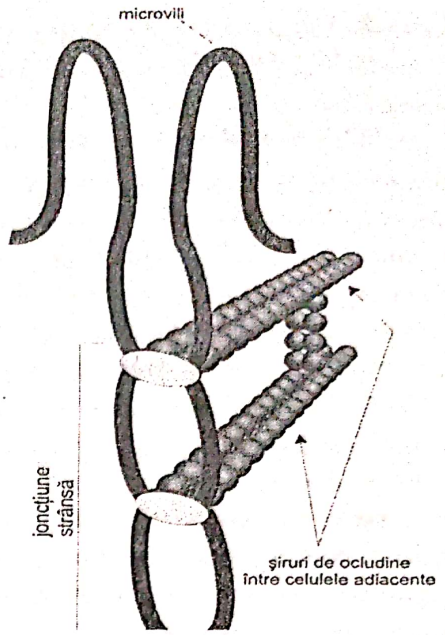


Fig. I.1.1. Joncţiune strânsă – organizare moleculară – schemă după (Ross, Kaye, Pawlina, 2003)

Din punct de vedere molecular, principala proteină implicată este **ocludina**, la care se asociază **proteine de placă** (**cingulina**). Proteinele de placă se leagă cu **spectrina**, care la rândul ei se ataşează microfilamentelor de **actină** intracelulare.

În general, acest tip de joncţiune se găseşte în vecinătatea polului apical şi se consideră că este principalul element care separă cele două domenii, apical şi laterobazal.

Prin structura sa zonula ocludentă realizează o strânsă aderenţă intercelulară, prevenind mişcarea proteinelor membranare din domeniul apical în cel laterobazal. În plus, reprezintă o barieră care reglează fluxul intercelular şi, de asemenea, participă în transportul activ contra unui gradient de concentraţie, împiedicând difuziunea retrogradă a substanţelor transportate. Astfel de joncţiuni se întâlnesc în epiteliul intestinal, epiteliul tubilor uriniferi, epiteliul unor canale excretorii glandulare.

Observaţie
Totuşi, în raport de numărul şi modalitatea de dispunere a fâşiilor dintr-o zonulă, unele joncţiuni ocludente sunt realmente strânse, în timp ce altele pot prezenta un grad de laxitate. Gradul de închidere reflectă eficienţa celulelor în menţinerea integrităţii barierelor epiteliale.

Scanned with OKEN Scanner

1.2.2.2. JONCŢIUNI ADERENTE (DE ANCORARE)

- **Zonula aderentă**

Zonula aderentă (fig. I.1.2) stabileşte o ancorare între două celule vecine, formând un **cordon complet** în jurul polului apical.. Electronomicroscopic se remarcă o densificare a citoplasmei care urmează traiectul joncţiunii şi care, la rezoluţii înalte, prezintă un aspect fin, filamentos. În unele celule (de exemplu celula prismatică intestinală) această densificare se continuă cu aşa-numitul cadru terminal, reprezentând o zonă de citoplasmă cu orientare transversală, bogată în filamente de actină cu dispoziţie longitudinală (paralel cu şi de-a lungul feţei interne a membranei celulare). Spaţiul intercelular la nivelul acestui tip de joncţiune măsoară 15-20 nm şi conţine un material de densitate electronică mai mică, cu aspect de fine striaţii transversale.

Din punct de vedere molecular, în structura joncţiunii intră **caderine** clasice calciu-dependente, proteine transmembranare de adeziune intercelulară, care formează legături homofile-homotipice (vezi subsecţiunea 1.2.3.1). Spaţiul intercelular este ocupat de domeniul extracelular al caderinelor. Intracelular, în apropierea joncţiunii, au fost identificate trei tipuri de **catenine** (α, β şi γ). α-catenina este legată de domeniul intracelular al caderinei şi de filamentele de actină. γ-catenina, considerată identică cu **plakoglobina**, se leagă şi ea de caderină şi de α-catenina. Imunohistochimic a mai fost evidenţiată prezenţa altor molecule, cum ar fi: **α-actinina** şi **vinculina** (care solidarizează între ele şi cu plasmalema filamentele de **actină** din cadrul terminal), **miozina**, **radixina** şi **tenuina**. Activitatea cateninelor depinde de activarea protein-kinazei C sub influenţa unor protooncogene.

Prin structura sa, zonula aderentă stabileşte legături între citoscheletul celulelor adiacente, precum şi legături între citoscheletul celulelor din stratul bazal şi materialul extracelular. Acest tip de joncţiune se găseşte în vecinătatea joncţiunilor ocludente.

> **Observaţie**
> O joncţiune cu structură asemănătoare zonulei aderente este **fascia aderentă**. Acest tip de joncţiune nu este însă caracteristic celulelor epiteliale, fiind specific **celulelor musculare cardiace**. Spre deosebire de zonula aderentă, care înconjoară ca un cordon polul apical al celulelor epiteliale, fascia aderentă realizează conexiunea între capetele celulelor musculare cardiace, având aspect de panglică.

- **Macula aderentă (desmozomul)**

Macula aderentă sau **desmozomul** (fig. I.1.3) apare pe feţele laterale ale celulelor, ca mici **structuri discoidale ovalare** cu axul lung de 400-500 nm lungime şi axul scurt de 100 nm lungime. Organizarea desmozomului implică existenţa a două celule. Microscopia electronică relevă că între celule există un spaţiu de aproximativ 30 nm, iar citoplasma adiacentă feţei interne a celor două plasmaleme prezintă o densificare numită placă de

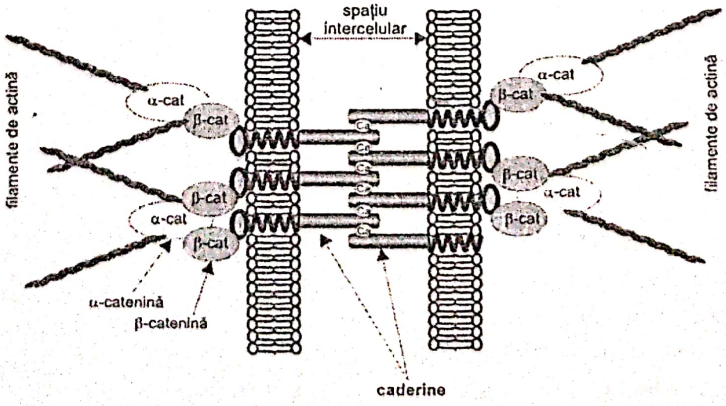


Fig. I.1.2. Zonulă aderentă – organizare moleculară – schemă după (Ross, Kaye, Pawlina, 2003)

Scanned with OKEN Scanner

ataşament sau desmozomală (400 x 250 x 10 nm), spre care converg filamente intermediare. În secţiune longitudinală, pe mijlocul acestui spaţiu se observă o discretă bandă sau linie electron-densă.

Principalele molecule prezente în spaţiul intercelular aparţin a două grupe de glicoproteine transmembranare, din superfamilia caderinelor (vezi subsecţiunea 1.2.3.1): (*i*) **desmogleina** 1 şi **desmocolina** 1 şi (*ii*) **desmocolina** 2. Placa desmozomală conţine proteine de ataşament neglicozilate: **desmoplakina** 1, **desmoplakina** 2, **plakoglobina** şi **desmiokina** sau **polipeptidul bazic.** Aceste moleculele stabilesc legăturile cu filamentele intermediare de citokeratină în cadrul ţesutului epitelial; acestea se inseră în placă, după care ies din nou în citoplasmă, traiectul fiind în "ac de păr".

> **Observaţie**
> Structuri cu organizare desmozomală se găsesc şi în alte ţesuturi, în care moleculele de placă stabilesc legături cu alte tipuri de filamente intermediare (vimentina, desmina).

- **Hemidesmozomul**

Hemidesmozomul (fig. I.1.4) are o structură asemănătoare desmozomului, conţinând aceleaşi proteine de placă pe care se inseră filamentele intermediare de citokeratină. De data aceasta însă filamentele pătrund în placă şi rămân ancorate la acest nivel, fără a reveni în citoplasmă şi fără a realiza dispoziţia în "ac de păr", mai sus menţionată. Moleculele transmembranare sunt însă reprezentate aici de **integrine,** molecule proteice speciale care recunosc domenii din moleculele matricei extracelulare, legându-se de **laminină** şi **colagenul de tip IV** (vezi subsecţiunea 1.2.3.4).

Hemidesmozomii sunt prezenţi la polul bazal al celulelor epiteliului stratificat pavimentos care vin în raport cu membrana bazală, realizând ataşarea de aceasta. Ei au rol în menţinerea coeziunii dintre epiteliu şi membrana bazală, împiedicând posibila detaşare care ar putea surveni în condiţiile exercitării unui stress mecanic important (lovituri, tăieturi).

- **Contactul în focar**

Contactul în focar (*lat.* puncta adherentes) se găseşte tot la polul bazal al celulelor şi face legătura cu materialul extracelular. Electrono-microscopic structurile sunt mai greu de observat deoarece nu există spaţiu intercelular evident. Şi în cazul contactului în focar, legătura între citoscheletul celular şi matricea extracelulară se stabileşte prin intermediul unor **integrine.**

1.2.2.3. JONCŢIUNI COMUNICANTE

Joncţiunile comunicante (fig. I.1.5) sunt structuri implicate mai puţin în stabilirea coeziunii intercelulare, reprezentând **căi de comunicare biochimică.** Aceste joncţiuni permit difuziunea selectivă intercelulară a ionilor şi a unor molecule mici.

Electrono-microscopic se aseamănă cu joncţiunile ocludente, fără însă a avea loc o reală fuziune intermembranară; există un foarte mic spaţiu intercelular de aproximativ 3 nm.

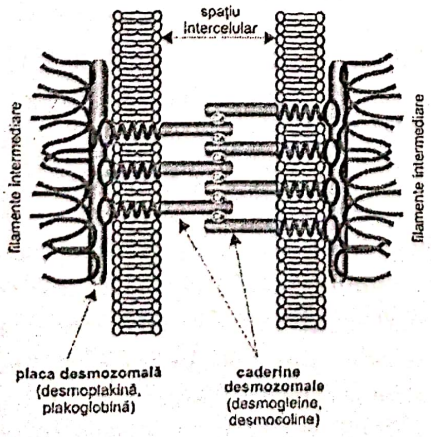


Fig. I.1.3. Desmozom – organizare moleculară – schemă după (Ross, Kaye, Pawlina, 2003)

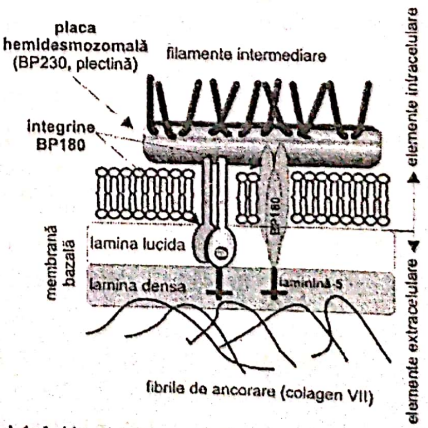


Fig. I.1.4. Hemidesmozom – organizare moleculară – schemă după (Ross, Kaye, Pawlina, 2003)

Scanned with OKEN Scanner

În acest spaţiu se pot observa structuri discrete, sub formă de punţi care trec de la o membrană la cealaltă sau de pori apoşi care proemină, numite **conexoni**. Prin tehnici speciale ultrastructurale s-a putut demonstra o formă aproape cilindrică a conexonului, cu o lungime de aproximativ 7,5 nm, peretele cilindrului fiind format din 6 subunităţi bastoniforme dispuse în jurul unui por central de 1,5-2 nm diametru. Prin aranjarea faţă în faţă a conexonilor celulelor vecine se asigură o comunicare tip canal, cu un diametru sub 2 nm, ce permite scurgerea unor molecule (aminoacizi, AMP ciclic, ioni, unii hormoni) dintr-o celulă în alta.

Din punct de vedere molecular, cele 6 subunităţi bastoniforme sunt de natură proteică şi sunt numite **conexine** – membrii unei mari familii de proteine, cu peste 12 molecule recunoscute până în prezent.

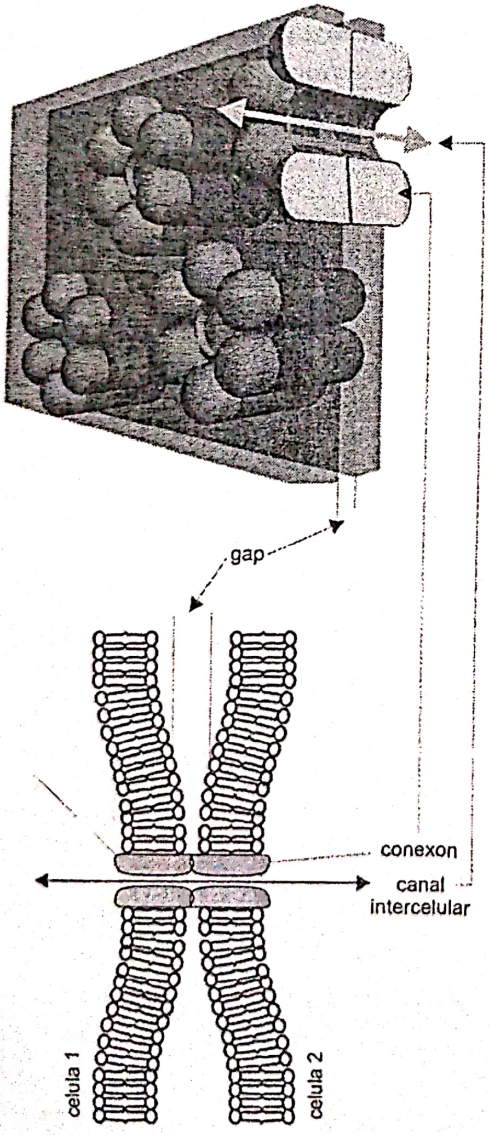


Fig. I.1.5. Joncţiune gap – organizare moleculară – schemă după (Ross, Kaye, Pawlina, 2003)

Din această familie au fost evidenţiate şi caracterizate la om **conexina 43 (α1)**, **conexina 32 (β1)** şi **conexina 26 (β2)**. O conexină conţine 4 domenii transmembranare legate printr-o buclă intracelulară şi două bucle extracelulare, astfel încât capetele aminoterminal şi carboxiterminal se găsesc intracelular.

Permeabilitatea joncţiunii este modificată de pH şi de concentraţia ionilor de calciu, care intervin în mecanismul de reglare a joncţiunii, astfel încât aceasta poate fi închisă sau deschisă. Astfel, dacă pH-ul celular este scăzut sau concentraţia ionilor de calciu este crescută, canalul de comunicare este închis; invers, are loc deschiderea canalului.

Joncţiunile comunicante apar în perioada embriogenezei, importanţa lor constând în cuplarea electrică a celulelor şi în distribuţia moleculelor informaţionale în interiorul maselor celulare în curs de migrare. La adult sunt prezente, pe lângă ţesutul epitelial, în ţesutul muscular cardiac, ţesutul muscular neted şi chiar în ţesutul nervos – unde formează sinapsele electrice.

Observaţie
Frecvenţa şi nivelul de dezvoltare a diverselor tipuri de joncţiuni în cadrul ţesutului epitelial diferă de la o varietate la alta. Realizând, în esenţă, structuri dinamice, adaptabile necesităţilor funcţionale, ansamblurile moleculare joncţionale se află sub **controlul genetic** al fiecărei celule.

1.2.3. MOLECULELE DE ADEZIUNE

Moleculele de adeziune celulară (CAM) sunt un ansamblu de glicoproteine membranare, cu rol important în dezvoltarea embriologică, responsabile de menţinerea coeziunii şi aranjamentului celulelor şi de repararea integrităţii tisulare în unele procese patologice, în special de natură neoplazică.

În cadrul acestui ansamblu au fost diferenţiate 4 superfamilii bine caracterizate: **caderinele**, **selectinele**, **imunoglobulinele** şi **integrinele**; recent însă a fost adăugată şi o a cincea familie, deocamdată mai puţin studiată, ai cărei membri conţin importante cantităţi de **leucină**.

Scanned with OKEN Scanner

Interacţiunea CAM poate fi: homotipică, heterotipică, homofilă şi heterofilă. Se pot realiza astfel 4 tipuri de interacţiuni:

- homotipică şi homofilă, în cazul în care moleculele de adeziune sunt identice şi tipurile celulare implicate identice;
- homotipică heterofilă, în cazul în care moleculele de adeziune sunt diferite, iar tipurile celulare identice;
- heterotipică homofilă, în cazul în care moleculele de adeziune sunt identice, iar tipurile celulare diferite;
- heterotipică heterofilă, în cazul în care şi moleculele de adeziune, şi tipurile celulare sunt diferite.

Trebuie subliniat faptul că moleculele de adeziune sunt elemente comune multor celule ale organismului, indiferent de ţesutul de apartenenţă. În continuare, însă, vom prezenta noţiuni care caracterizează aceste molecule la nivelul ţesutului epitelial, în general, precum şi al ţesutului epitelial de tapetare în particular.

1.2.3.1. CADERINELE

Caderinele reprezintă o superfamilie de **molecule calciu-dependente de natură glicoproteică** şi cu **localizare transmembranară**; se întâlnesc în diferitele tipuri de joncţiuni intercelulare, în ţesuturile adulte.

Aceste molecule formează complexe cu molecule intracitoplasmatice numite **catenine**, acestea din urmă fiind localizate sub membrana plasmatică şi fixându-se pe filamentele de actină intracelulară.

Astfel, se poate vorbi despre complexe caderine-catenine.

Pierderea caderinelor favorizează fenotipul celular malign, facilitând dezagregarea celulelor care pot astfel invada local sau pot metastaza.

După localizarea lor, au fost împărţite în **două tipuri: caderine clasice şi caderine desmozomale.**

Caderinele clasice au fost evidenţiate în joncţiunile aderente, denumirile fiind în corelaţie cu celulele la care aparţin.

Pentru ţesutul epitelial este specifică **E-caderina**, cu rol de menţinere a integrităţii straturilor epiteliale.

> **Observaţie**
> Alte caderine identificate în alte localizări sunt: **N-caderina** – în ţesutul nervos, **P-caderina** – în placentă, **M-caderina** – în celula musculară, **K-caderina** – în rinichi, **OB-caderina** – în osteoblast, **LI-caderina** – hepatică şi intestinală.

Caderinele desmozomale sunt prezente în structura desmozomilor şi sunt reprezentate de către **desmogleine** şi **desmocoline**. S-a putut demonstra că aceste molecule sunt codificate de gene prezente pe cromozomul 18 şi sunt implicate în unele procese patologice (de exemplu în pemfigusul vulgar).

Cateninele sunt de trei tipuri: **α-catenină, β-catenină, γ-catenină**; γ-catenina, similară cu **plakoglobina**, este prezentă împreună cu desmogleina 1 în structura desmozomilor; α-catenina şi β-catenina se pot lega la membrana celulară şi prin intermediul unor proteine, altele decât caderinele.

1.2.3.2. SELECTINELE

Selectinele reprezintă o altă familie moleculară, care asigură **adeziunea** între unele **elemente figurate din sânge** (leucocite şi plachete) şi **endoteliul vascular** (ţesut epitelial). Expresia acestor molecule devine mai puternică sub acţiunea unor factori (de tipul citokinelor) care acţionează ca activatori ai acestor celule, favorizând exprimarea membranară a selectinelor.

Sunt numite selectine datorită faptului că prezintă în structură un domeniu extracelular aminoterminal, similar cu lectinele implicate în legarea glucozei la mamifere. Selectinele se leagă prin domeniul lor de lectină de forme sialilate de oligozaharide (de exemplu, Lewis 10 sialilat) care, la rândul lor, se leagă covalent de diferite glicoproteine asemănătoare mucinelor (de exemplu, GlyCAM-1, PSGL-1, ESL-1 şi CD34).

Denumirea lor este în raport cu tipul celular. Pentru ţesutul epitelial caracteristice sunt: **P-selectina** – prezentă pe celulele endoteliale normale şi în membrana granulelor intracitoplasmatice Weibel-Palade şi **E-selectina** (CD62E, cunoscută anterior ca ELAM-1) – prezentă pe celulele endoteliale activate.

Scanned with OKEN Scanner

Observaţie
P-selectina (CD62P, cunoscută anterior ca GMP140 sau PADGEM) există, totodată, şi pe plachete şi megacariocite. O altă moleculă din această familie este **L-selectina** (CD62L, cunoscută anterior ca LAM-1) – prezentă pe leucocite. Citokinele (de exemplu, IL-1 şi TNF-α) induc transcripţia acestor molecule.

1.2.3.3. IMUNOGLOBULINELE

Aceste molecule sunt încadrate în **superfamilia imunoglobulinelor** datorită organizării sub forma de bucle peptidice consolidate prin legături disulfidice. Stabilesc **adeziuni intercelulare calciu-independente** şi, spre deosebire de celelalte clase, fără o implicare a structurilor citoscheletale. Pentru ţesutul epitelial există în această clasă câteva molecule de adeziune cu localizare restrânsă la nivelul celulelor endoteliale: **ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1.**

Observaţie
În cadrul ţesutului nervos a fost identificată şi caracterizată molecula **NCAM-1.**

1.2.3.4. INTEGRINELE

Integrinele constituie o superfamilie moleculară de importanţă deosebită prin implicarea lor în **comunicarea şi interacţiunea între celule şi materialul extracelular.** Aceste molecule reprezintă de fapt **receptori celulari membranari** care mediază ataşamentul celular la matricea extracelulară. Au o răspândire extrem de largă, majoritatea celulelor având mai mult decât o integrină pe suprafaţa lor. Adeziunea intercelulară este necesară, în unele cazuri, în procesul de proliferare celulară, astfel încât absenţa integrinelor poate conduce la apoptoză.

Integrinele sunt **proteine transmembranare** formate din lanţuri α şi β; există 14 tipuri de subunităţi α şi 8 tipuri de subunităţi β, astfel încât se formează cel puţin 20 de heterodimeri. Un singur lanţ β poate interacţiona cu o serie de lanţuri α, producând integrine care pot lega diferite componente ale matricei. Fiecare heterodimer are un domeniu intracelular, un domeniu transmembranar şi un domeniu extracelular. Domeniul intracelular (intracitoplasmatic) se leagă, prin intermediul altor molecule intracelulare (**talină, vinculină, α-actinină**), de filamentele de **actină**. Domeniul extracelular prezintă situsurile de recunoaştere pentru liganzii (moleculele) matricei extracelulare. De exemplu, integrina α2β1 recunoaşte, în principal, colagenul de tip IV şi laminina, integrina α5β1 recunoaşte fibronectina.

Pentru ţesutul epitelial integrinele sunt prezente la nivelul celulelor stratului bazal, localizat pe membrana bazală, şi sunt responsabile de realizarea joncţiunii de tip **contact în focar.** Acest tip de joncţiune implică legarea integrinelor de citoschelet. Proteinele intracelulare care participă la formarea contactului în focar sunt: **talina, vinculina, α-actinina, tensina** şi **paxilina.** Odată asamblat, complexul integrină-citoschelet funcţionează similar cu receptorii activaţi şi recrutează componenţi ai sistemelor de semnalare intracelulară.

Pentru cele mai multe dintre integrine ADN-ul corespunzător a fost clonat şi secvenţat. Pe lângă un rol important în dezvoltarea embrionară şi menţinerea integrităţii ţesuturilor adulte, integrinele reprezintă principalele molecule capabile să recepţioneze semnale extracelulare destinate unei bune funcţionări celulare (de exemplu, inducţia expresiilor unor gene).

A fost descrisă şi o familie de **dezintegrine** care funcţionează ca inhibitori ai integrinelor de tip competitiv, faţă de liganzii corespunzători (venin de şarpe). Deşi nu în totalitate, majoritatea integrinelor sunt calciu-dependente.

Observaţie
Tipuri specifice de **integrine** mediază şi interacţiuni importante celulă-celulă, implicate în adeziunea leucocitelor.

1.2.4. POLARIZAREA ŞI SPECIALIZĂRILE

Polarizarea poate fi definită ca o **organizare asimetrică** a celulei, legată de (*i*) distribuţia organitelor celulare şi de (*ii*) exprimarea unor

Scanned with OKEN Scanner

caracteristici morfo-funcţionale diferite, în anumite zone ale suprafeţei celulare. Apariţia şi dezvoltarea unui anumit **pol (domeniu)**, distinct din punct de vedere morfologic şi biochimic, este în strânsă dependenţă cu funcţia pe care o îndeplineşte un anumit tip de celulă în cadrul ţesutului epitelial.

Marea majoritate a celulelor, indiferent de ţesut, au un anumit **grad de polarizare** în raport direct cu funcţionalitatea acestora. Celulele ţesutului epitelial de tapetare, prin organizarea lor sub formă de adevărate "membrane celulare", şi prin poziţia lor în structura diferitelor organe cu funcţii variate (mai ales în unele dintre organele cavitare, de exemplu, tubul digestiv, căile urinare), prezintă o polarizare deosebit de evidentă. La nivelul membranei plasmatice, ca urmare a polarizării, se diferenţiază **două domenii: apical şi laterobazal.**

Domeniul apical vine în raport cu suprafaţa liberă sau cu lumenul unor organe, asigurând deopotrivă preluarea unor substanţe necesare celulei şi eliminarea produşilor de secreţie. La acest nivel se remarcă prezenţa a numeroase canale ionice, proteine-cărăuş, enzime hidrolitice şi ATP-ază, precum şi un înveliş glicoproteic. Domeniul apical realizează, prin organizare moleculară particulară, specializări sau diferenţieri ale membranei celulare reprezentate de: **microvilozităţi, cili ficşi (stereocili), cili vibratili (kinetocili), plăci membranare apicale.** Aceste specializări nu apar în mod obligatoriu la toate varietăţile de epiteliu; fiecare în parte constituie o anume adaptare funcţională, în raport cu poziţia unei varietăţi epiteliale în cadrul unui organ.

Domeniul laterobazal vine în contact cu membrana bazală. El se particularizează prin faptul că membrana plasmatică conţine majoritatea receptorilor, a enzimelor (inclusiv ATP-ază sodiu-potasiu dependentă), a pompelor şi canalelor ionice implicate în funcţionalitatea celulei, alături de moleculele implicate în comunicare intercelulară, adeziune intercelulară (prin interdigitări celulare şi joncţiuni specifice) şi adeziune la membrana bazală. Totodată, aici există situsuri pentru secreţia celulară. La acest nivel se pot individualiza două zone: **membrana plasmatică laterală şi membrana plasmatică bazală.**

Cele două domenii sunt separate de structuri joncţionale specifice, strânse. Cu toate acestea, se pot produce mişcări ale moleculelor caracteristice celor două domenii, principalul rol în mişcare fiind atribuit microtubulilor şi microfilamentelor – fapt demonstrat de studii experimentale care, prin utilizarea colchicinei şi a citochalazinei (substanţe care interferează cu polimerizarea tubulinei şi a actinei) determină o dezorganizare a polarizării.

1.2.4.1. MICROVILOZITĂŢILE

Microvilozităţile (fig. I.1.6) reprezintă **expansiuni citoplasmatice delimitate de membrană**, mici şi neregulate, de înălţime diferită, localizate la polul apical al celulelor epiteliale cilindrice; sunt structuri tranzitorii, motiv pentru care au primit şi denumirea de microvilozităţi banale. La marea majoritate a celulelor epiteliale existenţa microvilozităţilor poate fi confirmată doar în microscopie electronică.

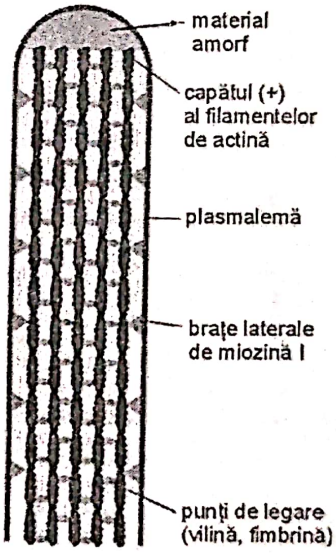


Fig. I.1.6. Microvilozitate – organizare moleculară – schemă după (Ross, Kaye, Pawlina, 2003)

Unele celule epiteliale – de exemplu, cele intestinale şi cele renale, implicate în absorbţie şi resorbţie – prezintă însă o dezvoltare importantă a acestor structuri, care devin o trăsătură constantă, cu ultrastructură şi organizare moleculară caracteristice.

Clasic, în microscopia optică, pentru microvilozităţile specifice celulelor epiteliului intestinal se utilizează termenul de **platou striat**, în timp ce pentru cele din tubul contort proximal

Scanned with OKEN Scanner

renal se foloseşte termenul de **margine în perie**. Cei doi termeni sunt uneori diferit utilizaţi de către şcoala de histologie franceză şi, respectiv, anglo-saxonă. Considerăm că, în fond, nu există diferenţe importante din punct de vedere morfologic şi cu semnificaţie funcţională care să justifice utilizarea ţintită a unuia sau celuilalt dintre termeni. În ambele situaţii, microscopia electronică pune în evidenţă **expansiuni** digitiforme, de regulă rectilinii, cu diametrul în jur de 0,1 µm şi lungimea de 1-2 µm, cu un aranjament ordonat şi un paralelism apreciabil. Acest fapt face ca, în microscopia optică, polul apical al celulelor menţionate să apară cu o refringenţă particulară şi cu evidente striaţii paralele între ele. Această specializare măreşte în mod considerabil suprafaţa apicală a celulelor, facilitând funcţii ca absorbţia, resorbţia şi, în mai mică măsură, eliminarea secreţiei.

Membrana celulară care învelește microvilozităţile este acoperită de un strat de filamente foarte fine, ramificate, alcătuit din glicoproteine şi enzime, denumit **glicocalix**. Glicocalixul reprezintă, în fapt, oligozaharidele terminale ataşate de proteinele transmembranare specifice plasmalemei şi are rol în protecţie şi recunoaştere celulară. În microscopia optică acest strat poate fi vizualizat prin coloraţii speciale (PAS) şi prin evidenţierea histoenzimologică a unor enzime (fosfatază alcalină). Electronomicroscopic acest strat apare amorf, omogen sau foarte fin granular, de densitate electronică medie.

Organizarea moleculară (fig. I.1.6) a structurii microvilozităţilor a fost evidenţiată prin metode imunohistochimice. La vârful lor se găseşte o zonă amorfă a cărei compoziţie se consideră a fi de natură proteică, care permite ataşarea unui grup de 25-30 **filamente de actină**, împiedicându-le depolimerizarea. Filamentele de actină din axul microvilozităţilor sunt consolidate între ele prin microfilamente de **fimbrină**, **fascină** şi **vilină**. Din zona amorfă descind fascicule paralele de filamente de actină (în sens longitudinal) care se ancorează la baza microvilozităţii, în citoplasma celulară apicală, pe o structură numită **cadru terminal**. Cadrul terminal este format din filamente de actină orientate paralel cu suprafaţa apicală a celulei (în sens transversal), consolidate unele cu altele şi cu membrana apicală prin microfilamente de **spectrină** şi **filamente intermediare**. Pe faţa internă a membranei plasmatice a microvilozităţilor se găsesc, la intervale regulate, molecule de **miozină 1** şi **calmodulină**, care fac legătura între actina din interior şi membrana plasmatică, conferind astfel suport structural.

> **Observaţie**
> Microvilozităţile banale, existente în epiteliile fără funcţie de absorbţie şi transport, nu sunt centrate de filamente de actină.

1.2.4.2. STEREOCILII

Stereocilii au, în microscopia optică, aspectul unor **expansiuni citoplasmatice** mult mai groase şi mai lungi comparativ cu microvilozităţile, motiv pentru care pot fi confundate, uneori, cu cilii. Din punct de vedere structural, ultrastructural şi molecular, stereocilii reprezintă în fapt microvilozităţi mult mai dezvoltate, extrem de rigide datorită miezului actinic. Acest tip de specializare este caracteristic celulelor epiteliului epididimului (unde au rol în creşterea suprafeţei de contact) şi celulelor epiteliului senzorial din canalul cohlear – urechea internă (unde au rol în generarea semnalului auditiv).

1.2.4.3. CILII VIBRATILI (KINETOCILII)

Kinetocilii (fig. I.1.7) reprezintă structuri specializate sub formă de **expansiuni filiforme** de 0,25 µm în diametru şi 7-10 µm lungime, uşor vizibili pe secţiuni histologice în microscopie optică. Aceste structuri sunt prezente în număr mare (de ordinul sutelor) la nivelul unor suprafeţe epiteliale specializate în deplasarea unidirecţională, acţionând prin mişcări ritmice rapide şi facilitând transportul unor materiale fluide (de exemplu, în căile respiratorii şi trompele uterine).

Microscopia electronică relevă faptul că un cil este alcătuit din membrană plasmatică la periferie şi un **citoschelet specializat**, denumit **axonemă**, în interior. Axonema este alcătuită dintr-un complex de **microtubuli** aranjaţi uniform, în jurul unei perechi centrale fiind dispuse 9 dublete periferice. Pentru perechea centrală **microtubulii** sunt denumiţi C1 şi C2; fiecare pereche periferică

Scanned with OKEN Scanner

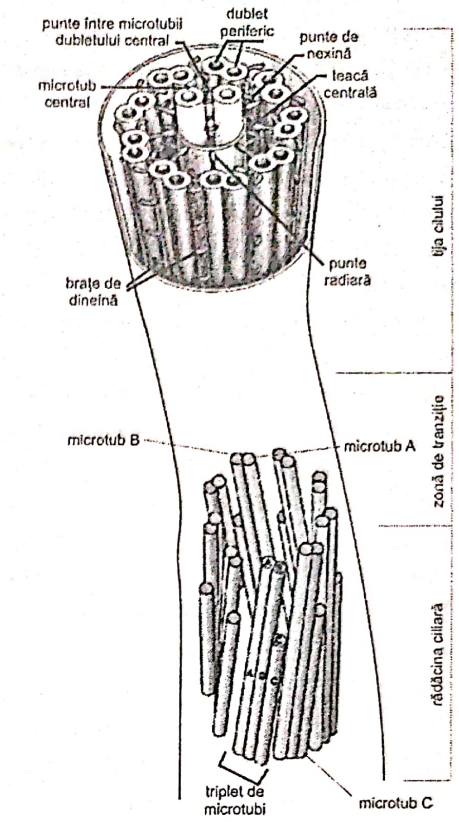
este formată dintr-un **microtubul A** şi un **microtubul B** (fig. I.1.7). Un **microtubul** este format din 13 **protofilamente**, aranjate helicoidal, rezultate din polimerizarea unor subunităţi de **tubulină α**, în alternanţă cu subunităţi de **tubulină β**. Toţi microtubulii au aceeaşi polaritate, cu o extremitate pozitivă (tubulină α) şi o extremitate negativă (tubulină β).

În perechea centrală cei doi microtubuli sunt separaţi între ei, fiind situaţi la oarecare distanţă şi existând o aşa-zisă teacă centrală în jurul lor, care este discontinuă.

În cazul dubletelor periferice, fiecare conţine un microtubul A complet, cu 13 protofilamente (profil circular complet în secţiune transversală), la care este ataşat un microtubul B incomplet, format din numai 10 protofilamente (profil circular incomplet în secţiune transversală), astfel încât apare un perete comun – 3 protofilamente aparţinând ambilor microtubuli.

Pe fiecare microtubul A există scurte prelungiri formate din molecule de **dineină**, sub forma unor braţe care radiază către microtubulul B al dubletului vecin. Aceste "braţe", orientate în sensul acelor de ceas, apar distanţate la intervale de aproximativ 24 nm. Dineina este o proteină care prezintă o zonă cu activitate ATP-azică. Hidroliza ATP-ului determină deplasarea moleculei de dineină, care imprimă astfel o mişcare de flexie cilului, sub forma unei unde. La ataşarea unui microtubul A al unui dublet la microtubulul B al dubletului vecin contribuie şi filamentele de nexină, care se ataşează la dineină; moleculele de **nexină** apar la intervale de aproximativ 86 nm. De asemenea, de pe fiecare microtubul A, la intervale de circa 29 nm, se desprind fibre radiare sau punţi radiare (ca nişte spiţe) ce se îndreaptă spre perechea centrală, ataşându-se la teaca centrală.

La baza cilului, la nivelul polului apical se găseşte o structură – **corpusculul bazal** – cu organizare similară centrozomului (nouă grupuri de câte trei microtubuli). Corpusculul bazal se formează din organizatorii procentrozomului; pe măsură ce se adaugă dimeri de tubulină procentrozomul se alungeşte, rezultând cele 9 grupuri de câte trei microtubuli. Odată edificat, corpusculul bazal migrează în citoplasma apicală, unde va contribui la apariţia cilului. Din cele nouă grupuri de câte trei microtubuli (triplet) se vor



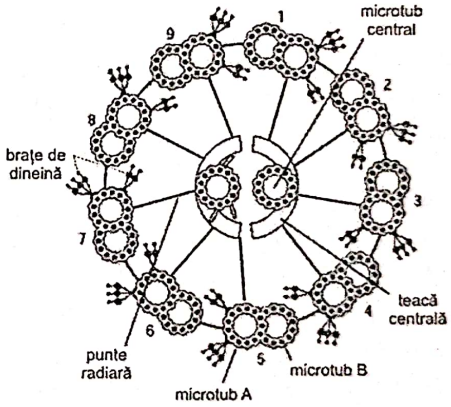


Fig. I.1.7. Cil – organizare moleculară – schemă după (Ross, Kaye, Pawlina, 2003)

dezvolta nouă grupuri de câte doi microtubuli (dublet), iar pentru a asigura organizarea tipică, de 9 dublete periferice şi o pereche centrală, se formează de novo cei doi microtubuli ai acesteia.

1.2.4.4. CUTICULA (PLACA MEMBRANARĂ)

Histologia clasică descrie **cuticula** ca o **densificare** a **suprafeţei apicale** a celulelor stratului superficial din epiteliul de tranziţie (uroteliu). În microscopia optică, cuticula se evidenţiază printr-o tinctorialitate crescută,

Scanned with OKEN Scanner

comparativ cu cea a citoplasmei subjacente. Microscopia electronică a demonstrat că, în realitate, cuticula constituie expresia optică a unui **mod particular de organizare a membranei plasmatice apicale** (comparaţia fiind făcută cu aspectul în "solzi de peşte"), care are o **structură asimetrică** – foiţa externă având o grosime aproape dublă faţă de cea a foiţei interne. Foiţa externă este alcătuită din plăci poligonale relativ rigide şi groase, despărţite între ele prin punţi subţiri de membrană plasmatică nemodificată.

Prin tehnici de criofracturare s-a constatat că aceste plăci conţin **particule proteice intramembranare**, strâns aranjate sub formă hexagonală, de aproximativ 12 nm; fiecare particulă, la rândul ei, este alcătuită din mai multe subunităţi. În structura acestor particule s-au evidenţiat 4 tipuri de molecule, denumite **uroplakine IA, IB, II** şi **III**. Aceste molecule au mai multe domenii transmembranare, iar domeniile extracelulare sunt mult mai bine dezvoltate comparativ cu cele intracelulare. La domeniile intracelulare sunt ataşate filamente ale citoscheletului, permiţându-se astfel plierea membranei apicale cu ajutorul punţilor de membrană nemodificată, care funcţionează ca arii de tip balama.

În citoplasma apicală se găsesc structuri sub forma unor vezicule lenticulare, numite **vezicule discoide**, considerate a fi de origine golgiană. Membrana veziculelor este similară membranei celulare apicale, având aceeaşi asimetrie. Aceste vezicule se pot ataşa membranei apicale şi se deschid realizând expansiunea acesteia, după care se pot detaşa şi închide, revenind în citoplasma apicală a celulei.

Plăcile rigide reprezintă peste 75% din suprafaţa feţei apicale. Organizarea moleculară a acestei specializări conferă celulelor superficiale din uroteliu posibilitatea de a-şi mări substanţial suprafaţa apicală, fără o lezare a membranei plasmatice, şi de a reveni la forma iniţială.

Când vezica urinară este goală, plăcile sunt pliate, realizând contururi neregulate, angulare; acest aspect dispare pe măsură ce epiteliul se destinde, odată cu procesul de umplere al vezicii. În acelaşi timp, cuticula asigură o impermeabilitate mult mai mare – strict necesară, dacă ţinem cont că urina din căile excretorii urinare este un lichid hiperton.

1.2.4.5. LABIRINTUL BAZAL

Electrono-microscopic, se constată că **polul bazal** al unor celule prezintă o dezvoltare importantă de **invaginaţii relativ profunde** ale membranei plasmatice, sub formă de **pliuri**, compartimentând astfel citoplasma. Se realizează o importantă mărire a suprafeţei bazale – diferenţierea ar putea reprezenta, prin analogie, inversul microvilozităţilor. Membrana plasmatică conţine la acest nivel numeroase canale şi pompe ionice, iar compartimentele citoplasmatice compacte determinate de pliurile bazale sunt foarte bogate în mitocondrii. Această ultrastructură se exprimă, în microscopia optică, prin apariţia unui aspect de striuri discrete, aproximativ paralele între ele şi perpendiculare pe polul bazal.

Labirintul bazal este evident în celule implicate în **transport activ**, mai ales ionic, mitocondriile furnizând energia necesară pentru transportul activ de ioni, cu rol în stabilirea gradienţilor osmotici care asigură mişcarea apei de-a lungul unui epiteliu – de exemplu, în epiteliul tubilor renali contorţi şi în epiteliul canalelor de excreţie a unor glande salivare.

1.2.5. CAPACITATEA DE REGENERARE

Celulele epiteliale au o durată de viaţă limitată, iar unele dintre ele sunt eliminate în mod continuu, prin exfoliere sau apoptoză, fiind înlocuite cu alte celule rezultate prin diviziunea mitotică a unor **celule stem** (**suşă**). Astfel, toate varietăţile de ţesut epitelial posedă celule programate, dar într-un stadiu incipient de diferenţiere, numite celule stem. Celulele stem se caracterizează printr-o mare capacitate de proliferare prin mitoze simetrice şi/sau asimetrice, durată lungă de viaţă (stadiu prelungit în faza G_0) şi proprietatea de a genera celule pe o anumită direcţie de diferenţiere. Viteza de regenerare este diferită în raport cu tipul de ţesut epitelial; ea depinde de durata ciclului celular şi în special de durata fazei G_1 a celulelor stem.

Poziţia epiteliului de tapetare în contact cu mediul extern sau cu cavităţile interne supune celulele acestuia la un ridicat nivel de uzură, fapt ce impune o **permanentă reînnoire** a celulelor îmbătrânite, degenerate, pe seama celulelor stem.

Scanned with OKEN Scanner

Repartiţia celulelor de regenerare este diferită în raport cu varietatea de epiteliu de tapetare. Astfel, în unele varietăţi de ţesut epitelial simplu, celulele de regenerare apar **izolate** printre celulele diferenţiate, fiind greu de evidenţiat prin tehnici histologice de rutină.

În alte situaţii celulele de regenerare sunt grupate sub forma unui **strat regenerator**, care apare ca strat bazal datorită contactului cu membrana bazală. Dispoziţia este caracteristică pentru ţesuturile epiteliale stratificate şi pseudostratificate. În acest caz apar frecvent mitozele asimetrice, care asigură permanenţa unei rezerve celulare de regenerare; astfel, dintr-o mitoză rezultă de cele mai multe ori două celule fiice, dintre care una rămâne în stadiu nediferenţiat, iar cealaltă evoluează spre diferenţiere. Date experimentale indică faptul că, în acest proces, membrana bazală joacă un oarecare rol.

O a treia posibilitate, specifică pentru unele ţesuturi epiteliale simple – ca epiteliul gastric şi epiteliul intestinal – este reprezentată de existenţa de **zone de regenerare** (zone germinale), în care sunt grupate celulele stem. După mitoze, celulele în curs de diferenţiere migrează de-a lungul membranei bazale, perioadă în care se desăvârşeşte diferenţierea; şi în acest caz, relaţiile cu moleculele din membrana bazală joacă un rol important.

Viteza de regenerare poate fi apreciată prin câţiva indici cum ar fi: indicele mitotic (procentul celulelor în mitoză), indicele de marcaj (procentul de celule care au incorporat un precursor marcat – timidina tritiată), timpul de reînnoire (din momentul apariţiei în celulă a precursorului radioactiv până la dispariţia acestuia).

Procesul de regenerare şi diferenţiere a celulelor epiteliale este deosebit de complex, fiind determinat şi controlat de **factori intrinseci** (hormoni, factori de creştere, numeroase citokine cu efecte în special paracrine), ca şi **factori extrinseci** (temperatură, radiaţii, droguri antimitotice etc.).

1.2.6. VASCULARIZAŢIA

Tradiţional, ţesutul epitelial a fost considerat ca un **ţesut avascular**, lipsit deopotrivă de vascularizaţia de tip sanguin şi cea de tip limfatic. Acest lucru este real în cazul epiteliilor de tapetare, unde nu există capilare sanguine şi limfatice. Pentru epiteliul glandular, însă, în jurul celulelor secretoare – cu histoarhitectonică specială – se găsesc **numeroase vase**, fără însă a se stabili un contact direct.

1.2.7. INERVAŢIA

Unele varietăţi de epiteliu de suprafaţă posedă **terminaţii nervoase senzitive** abundente (de exemplu, epidermul, epiteliul mucoasei bucale, epiteliul mucoasei vaginale), conferind acestora capacitate de recepţie. Epiteliile glandulare, pe de altă parte, posedă **inervaţie autonomă**.

1.2.8. RELAŢIA STRÂNSĂ CU ŢESUTUL CONJUNCTIV

Ţesutul epitelial se găseşte întotdeauna într-o **strânsă relaţie** cu ţesutul conjunctiv, existând o **interdependenţă reciprocă**. Joncţiunea între cele două ţesuturi se realizează printr-o structură acelulară (componentă particulară a matricei extracelulare), denumită **membrană bazală**. Această structură, cu o grosime ce variază între 10-80 nm şi o organizare moleculară complexă (detaliată în subcapitolul 3 – Membrana bazală), este produsul de sinteză atât al celulelor epiteliale, cât şi al unora dintre celulele ţesutului conjunctiv. Membrana bazală asigură, pe de o parte, o **adeziune fermă** a epiteliului faţă de ţesutul conjunctiv, iar pe de altă parte, datorită unei permeabilităţi şi difuzibilităţi selective, **nutriţia** celulelor epiteliale pe seama capilarelor sanguine prezente în ţesutul conjunctiv. De asemenea, funcţionează ca o **zonă de relaţie** a epiteliului cu mediul intern pe planul comunicării. În culturi celulare s-a putut demonstra că celulele epiteliale capătă o anumită diferenţiere şi o anumită histoarhitectonică în cazul în care culturile conţin şi celule conjunctive. Astfel, culturi simple (exclusiv epiteliale) vor fi compuse din celule epiteliale aglomerate sau dispersate, sferice sau poliedrice, fără aspecte morfologice de diferenţiere. În culturile mixte (epitelio-conjunctive) apare o joncţiune între cele două tipuri de celule, limitată de o membrană bazală, precum şi aspecte morfologice de maturare şi diferenţiere a celulelor epiteliale.

Scanned with OKEN Scanner

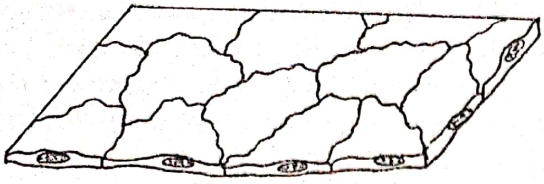


Fig. I.1.8. Epiteliu simplu pavimentos – schemă în MO

Fig. I.1.9. Epiteliu simplu pavimentos – ansa Henle (HE, x 400)

Fig. I.1.10. Epiteliu simplu pavimentos – peritoneu (HE, x 400)

Fig. I.1.11. Epiteliu simplu pavimentos – capilar (HE, x 400)

1.3. VARIETĂŢI ALE ŢESUTULUI EPITELIAL DE TAPETARE

În prezentarea următoarelor **varietăţi ale ţesutului epitelial de tapetare** s-a urmărit clasificarea clasică a acestora, în conformitate cu criteriul citologic şi, respectiv, histoarhitectonic. În plus, au fost introduse şi noţiuni de histologie modernă, integrativă, în baza cărora sunt stabilite corelaţii morfo-funcţionale.

1.3.1. EPITELIUL SIMPLU PAVIMENTOS (SCUAMOS)

Epiteliul simplu pavimentos este un epiteliu în care toate celulele sunt de tip pavimentos şi sunt aranjate într-un singur strat, venind în contact cu membrana bazală (fig. I.1.8). Acest tip de epiteliu realizează membrane celulare limitante delicate, întrucât înălţimea celulelor nu depăşeşte 1-2 μm.

Privit de deasupra, epiteliul simplu pavimentos apare ca un ansamblu format din celule poliedrice cu o suprafaţă mare (15-20 μm), cu foarte puţin cement intercelular; limitele celulare şi zonele de adeziune intercelulară sunt evidenţiabile prin tehnici de impregnare argentică; nucleii celulelor sunt rotunzi sau ovalari, plasaţi aproximativ în centrul geometric al celulei. Într-o secţiune perpendiculară pe epiteliu, numai unele dintre celule prezintă nuclei, deoarece planul secţiunii nu surprinde frecvent nucleul; celulele au nuclei lenticulari, peste care există o bandă fină de citoplasmă, dificil de remarcat în tehnicile de rutină. Ultrastructural, celulele prezintă citoschelet, iar organitele celulare sunt mai puţin reprezentate; totuşi, unele celule prezintă microvilozităţi scurte la polul apical. Între celule se realizează joncţiuni intercelulare de tip aderent şi ocludent.

Acest tip de epiteliu apare în alveolele pulmonare, foiţa parietală a capsulei Bowman, segmentul subţire al ansei Henle (fig. I.1.9), urechea internă şi medie, rete testis; tapetează marile cavităţi naturale, intrând în structura pericardului, peritoneului (fig. I.1.10) şi pleurei, unde este denumit **mezoteliu**. Formează, de asemenea, foiţa de tapetare a tuturor vaselor sanguine (fig. I.1.11) şi limfatice, unde este denumit **endoteliu**.

Scanned with OKEN Scanner

Prin structura sa are **rol de tapetare** şi funcţionează ca o **membrană biologică semipermeabilă**, în multe dintre localizările sale asigurând, prin implicarea în transportul de fluide şi schimburile gazoase, un proces de difuziune. Intervine, de asemenea, în **reducerea forţelor de frecare**, contribuind astfel la mişcarea viscerelor.

1.3.2. EPITELIUL SIMPLU CUBIC (PRISMATIC JOS)

Epiteliul simplu cubic este alcătuit din celule cu o înălţime aproximativ egală cu lăţimea lor, aranjate într-un singur strat, venind în contact cu membrana bazală (fig. I.1.12). Şi aici materialul extracelular este redus, motiv pentru care limitele intercelulare nu se pot distinge în microscopie optică.

În secţiuni histologice perpendiculare pe epiteliu, celulele apar ca dreptunghiuri cu laturile aproximativ egale (pătrate); citoplasma este de obicei omogenă, acidofilă, iar nucleii sunt rotunzi şi situaţi central (aspect comparat cu "mărgele înşirate pe aţă").

La acest tip de epiteliu joncţiunile celulare sunt ceva mai dezvoltate, iar organitele celulare şi citoscheletul sunt mai bine reprezentate, începând să se manifeste o polarizare.

Epiteliul simplu cubic se găseşte pe suprafaţa ovarului, în foliculii tiroidieni, în stratul pigmentar al retinei, în plexurile coroide.

În cadrul glandelor exocrine multe dintre canalele de excreţie au un perete format din epiteliu simplu cubic – de exemplu, canalele biliare intrahepatice (fig. I.1.13), canalele din structura pancreasului exocrin şi a glandelor salivare.

Cu toate că nu sunt perfect cubice, ci au formă de trunchi de piramidă, celulele epiteliului tubilor contorţi renali (fig. I.1.14) pot fi încadrate în această varietate.

Din punct de vedere funcţional, epiteliul cubic este adaptat în raport cu localizarea, având **rol de secreţie, absorbţie, protecţie**.

Astfel, celulele epiteliale cubice din canalele de excreţie a glandelor exocrine participă la definitivarea produsului de secreţie, cele din foliculii tiroidieni sunt implicate în sinteza hormonală, cele din stratul pigmentar al retinei acumulează melanină retiniană etc.

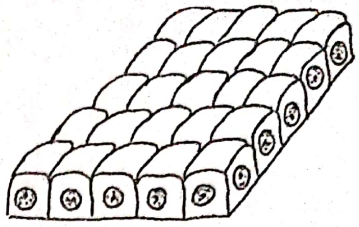


Fig. I.1.12. Epiteliu simplu cubic – schemă în MO

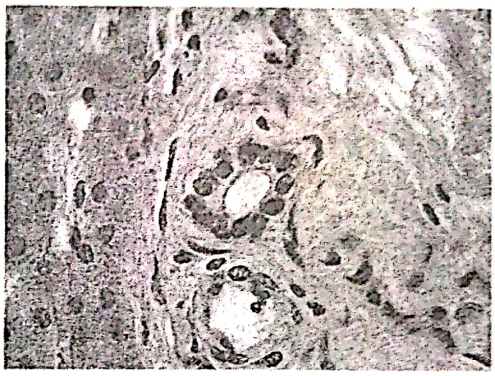


Fig. I.1.13. Epiteliu simplu cubic – canalicul biliar (HE, x 400)

Fig. I.1.14. Epiteliu simplu cubic – tubi contorţi distali (HE, x 400)

1.3.3. EPITELIUL SIMPLU CILINDRIC (PRISMATIC ÎNALT)

Epiteliul simplu cilindric este alcătuit din celule a căror înălţime depăşeşte în mod evident lăţimea lor, dispuse într-un singur strat şi venind în contact direct cu membrana bazală (fig. I.1.15). În microscopie optică, în secţiune perpendiculară, celulele înalte apar ca şi coloane strâns adiacente (dreptunghiuri), cu citoplasma bine reprezentată, acidofilă sau bazofilă. Nucleii acestor celule se

Scanned with OKEN Scanner

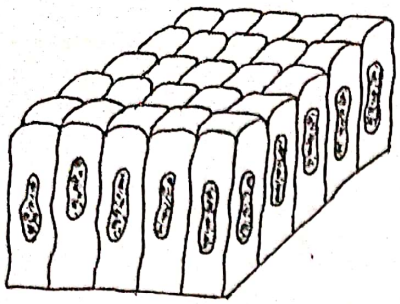


Fig. I.1.15. Epiteliu simplu cilindric – schemă în MO

găsesc în treimea bazală, sunt fuziformi, bastoniformi sau ovalari, orientaţi perpendicular spre polul bazal şi, de regulă, aliniaţi cam la acelaşi nivel. Joncţiunile sunt bine reprezentate, realizând complexe joncţionale (joncţiuni aderente, ocludente, desmozomi) în vecinătatea polului apical şi a polului bazal.

Epiteliul simplu cilindric tapetează cea mai mare parte a tubului digestiv, vezicula biliară, canalele mari ale glandelor exocrine, cavitatea uterină, trompele uterine, ductele eferente, epididimul, bronşiile mici şi sinusurile paranazale. În unele localizări polarizarea celulară este deosebit de evidentă, ceea ce conduce la individualizarea câtorva tipuri de epiteliu simplu cilindric: **epiteliul gastric, epiteliul intestinal, epiteliul ciliat**.

Observaţie
În conformitate cu abordarea modernă, morfo-funcţională, a datelor de histologie, a fost introdusă noţiunea de **epiteliu absorbtiv**, plecând de la faptul că funcţia unor organe necesită existenţa unui astfel de epiteliu. Astfel, pentru anumite epitelii de tapetare care, în afară de protecţie, au şi rol de absorbţie, se utilizează termenul de epitelii absorbtive. Celulele sunt specializate pentru preluarea, prin polul apical, de ioni şi molecule mici din lumen, deplasarea acestora intracelular şi, ulterior, prin polul bazal, spre fluidul extracelular. În această categorie este inclus epiteliul intestinal, de tip secreto-absorbtiv.

Epiteliul simplu cilindric gastric (fig. I.1.16) tapetează suprafaţa stomacului, realizând epiteliul de suprafaţă şi epiteliul criptelor gastrice. Este considerat un epiteliu de **tip secretor omogen**, deoarece toate celulele au proprietatea de a produce un material glicoproteic. Materialul se acumulează în cele două treimi apicale ale celulei, determinând o tinctorialitate scăzută a acestor regiuni prin tehnicile de rutină; evidenţierea se poate face, însă, prin tehnici histochimice (PAS, albastru alcian). Eliminat permanent pe suprafaţa mucoasei gastrice, materialul glicoproteic asigură **protecţia celulară** faţă de aciditatea sucului gastric.

Fig. I.1.16. Epiteliu simplu cilindric de tip secretor – stomac (HE, x 400).

Fig. I.1.17. Epiteliu simplu cilindric de tip secreto-absorbtiv – jejun (HE, x 400)

Epiteliul simplu cilindric intestinal (fig. I.1.17) tapetează suprafaţa vilozităţilor intestinale în intestinul subţire. Este considerat un epiteliu de **tip secreto-absorbtiv heterogen**, deoarece în structura sa apar două tipuri celulare: **enterocitul** şi **celula caliciformă**. Enterocitele prezintă o importantă dezvoltare a microvilozităţilor şi un labirint bazal mai puţin evident. La nivelul enterocitelor **absorbţia** implică următoarele evenimente: (*i*) proteinele-cărăuş din membrana microvilozităţilor leagă glucoza şi aminoacizii din lumenul intestinal, apoi ele îşi modifică configuraţia şi realizează preluarea intracitoplasmatică; (*ii*) ionii sunt transportaţi activ

Scanned with OKEN Scanner

(împotriva gradientului de concentraţie) prin intermediul proteinelor de canal, care formează pori mici; (*iii*) odată pătrunse în domeniul apical celular, moleculele mici şi ionii difuzează către domeniul laterobazal, unde se cuplează din nou cu proteine-cărăuş sau proteine-canal, care vor asigura transportul extracelular. Printre enterocite se găsesc celule caliciforme **secretoare de mucus**. Aceste celule prezintă o concentrare a citoplasmei, nucleului şi organitelor celulare la polul bazal, cele două treimi apicale conţinând granule de mucigen cu tendinţă de fuzionare între ele, fapt ce determină o foarte redusă tinctorialitate faţă de coloranţii uzuali; tehnici speciale (mucicarmin, PAS, albastru alcian) evidenţiază prezenţa mucusului. Epiteliul intestinal este astfel adaptat **proceselor de absorbţie** prin **enterocite**, iar **proceselor de protecţie şi lubrifiere** prin **celulele caliciforme**.

Epiteliul simplu cilindric ciliat (fig. I.1.18) este caracteristic pentru cavitatea uterină şi trompele uterine, pentru unele segmente ale căilor pulmonare şi sinusurile paranazale. Trăsătura distinctivă constă în diferenţierea, la polul apical, a numeroşi **kinetocili**. Prin activitatea lor, celulele participă la **mobilizarea unor fluide** prezente în lumen.

Epiteliul simplu cilindric epididimal (fig. I.1.19) tapetează epididimul. Celulele cilindrice prezintă la polul apical **stereocili**, epiteliul fiind adaptat unor procese de **resorbţie** şi **secreţie**. Trebuie notat însă că, în acest tip de epiteliu, printre celulele cilindrice înalte apar destul de frecvent celule mici bazale, de regenerare. Întrucât ambele tipuri celulare sunt ataşate membranei bazale, acest epiteliu poate fi încadrat şi în categoria de epiteliu pseudostratificat.

1.3.4. EPITELIUL STRATIFICAT PAVIMENTOS (SCUAMOS)

Epiteliul stratificat pavimentos este o varietate de ţesut epitelial format din rânduri suprapuse de celule, dintre care numai un singur rând, cel bazal, vine în contact direct cu membrana bazală. Pentru formularea completă a denumirii se ia în considerare forma celulelor situate cel mai superficial, care sunt de tip pavimentos. În acest tip de epiteliu, structura celulelor diferă în raport cu poziţia lor şi cu gradul de diferenţiere.

Fig. I.1.18. Epiteliu simplu cilindric ciliat – trompă uterină (HE, x 400)

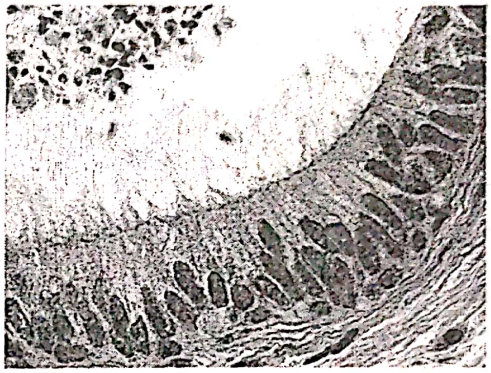


Fig. I.1.19. Epiteliu simplu cilindric cu stereocili – epididim (HE, x 400)

Localizat în regiuni ce vin în contact direct cu mediul exterior, epiteliul are o grosime considerabilă, fiind adaptat în principiu **funcţiilor de protecţie** a ţesuturilor subjacente. În cazul în care acest tip de epiteliu este în permanenţă umectat prin produşii de secreţie ai unor glande exocrine ataşate, se diferenţiază varietatea denumită **fără keratinizare** (sau **epiteliu nekeratinizat**) (fig. I.1.20, fig. I.1.21).

Această varietate este întâlnită în cavitatea orală, epiglotă, oro-faringe, esofag, canalul anal, porţiunea terminală a uretrei, vagin, precum şi la nivelul corzilor vocale adevărate, conjunctivei şi feţei anterioare a corneei.

În zone insuficient umectate – ca, de exemplu, suprafaţa externă a corpului – straturile superficiale suferă o serie de transformări ce au în final ca rezultat înlocuirea citoplasmei cu o scleroproteină – **keratina**.

Astfel, se diferenţiază varietatea **cu keratinizare** (sau **epiteliu keratinizat**), specifică pielii – motiv pentru care este denumită şi **epiderm** (fig. I.1.22, fig. I.1.23).

Scanned with OKEN Scanner

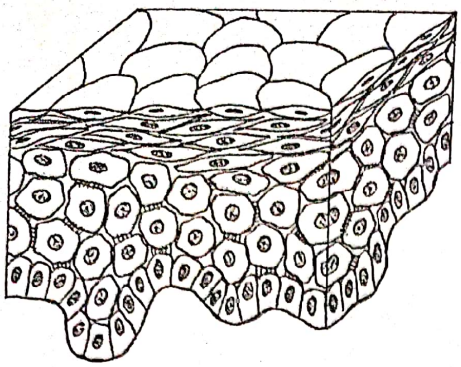


Fig. I.1.20. Epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat – schemă în MO

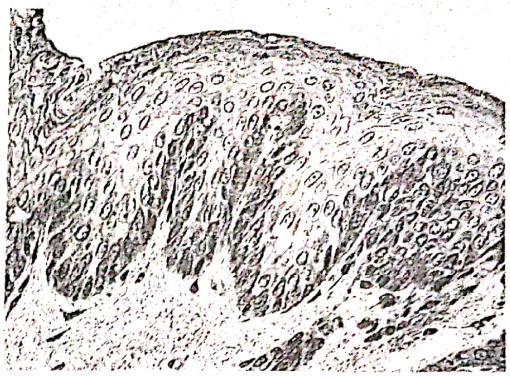


Fig. I.1.21. Epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat – esofag (HE, x 200)

Fig. I.1.22. Epiteliu stratificat pavimentos keratinizat – epiderm (HE, x 400)

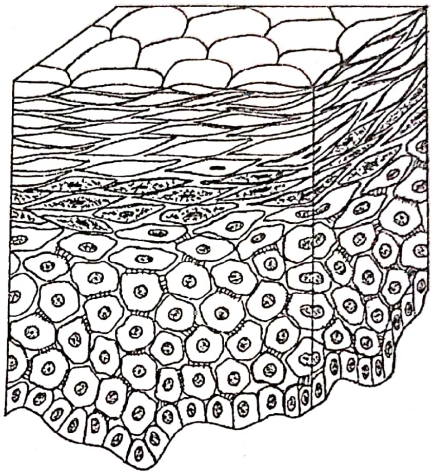


Fig. I.1.23. Epiteliu stratificat pavimentos keratinizat – schemă în MO

În esenţă, această diferenţiere se bazează mai mult pe criterii cantitative, deoarece şi epiteliul nekeratinizat conţine în stratul superficial keratină – dar în cantităţi mult mai mici, nefiind astfel evidentă la examenul de rutină în microscopia optică.

Din punct de vedere histoarhitectonic, primele două straturi celulare au o structură similară la ambele varietăţi de epiteliu stratificat pavimentos, keratinizat sau nekeratinizat.

Stratul de celule ataşat membranei bazale este denumit **strat bazal** sau **generator**. El este format din celule cubice sau cubico-prismatice cu o citoplasmă bazofilă, nucleu rotund sau ovalar central, organite celulare bine reprezentate şi un citoschelet în curs de formare, alcătuit din filamente de citokeratină.

Urmează câteva rânduri de celule poliedrice, caracterizate prin prezenţa pe suprafaţa lor a unor expansiuni spiniforme, care prin vârfurile lor vin în raport cu vârfurile expansiunilor din celulele vecine. Acest aspect morfologic a determinat denumirea de **strat spinos**. Ultrastructural s-a constatat că aceşti "spini" reprezintă **joncţiuni desmozomale** foarte bine dezvoltate. Celulele stratului spinos au o citoplasmă eozinofilă şi nucleu central.

Tehnici speciale (impregnări metalice) au permis identificarea de mănunchiuri de **filamente de citokeratină**, care apar sub foma unor fibrile ce se îndreaptă şi se concentrează spre vârful spinilor; aceste filamente sunt denumite **tonofibrile**. Microscopia electronică a pus în evidenţă în citoplasmă prezenţa unor granule de 0,1-0,4 μm, denumite **granule lamelare**. Acestea sunt învelite de o membrană şi conţin în interior o structură lamelară densă, cu o aranjare paralelă

Scanned with OKEN Scanner

ordonată. De asemenea, în citoplasmă mai pot exista uneori incluzii de glicogen. La nivelul stratului spinos se realizează un spaţiu extracelular evident, ce conţine o matrice complexă, favorabilă difuziunii. El are o structură labirintică, datorită numeroaselor expansiuni spiniforme pe care le prezintă celulele poliedrice.

Cele două straturi descrise au fost denumite în histologia clasică drept corp mucos al lui Malpighi, motiv pentru care epiteliul stratificat pavimentos este denumit şi epiteliu malpighian.

În cazul **epiteliului stratificat pavimentos fără keratinizare**, celulele spinoase se aplatizează progresiv, iar expansiunile spiniforme se reduc până la dispariţie. Se formează astfel **stratul superficial**, conţinând celule de tip pavimentos. Datorită faptului că în mod permanent aceste celule se descuamă, stratul superficial a primit denumirea şi de strat descuamant. Celulele care se descuamă prezintă încă nuclei picnotici şi în citoplasmă mici cantităţi de keratină, sub formă de granule.

În cazul **epiteliului stratificat pavimentos cu keratinizare**, celulele spinoase încep să se aplatizeze, iar în citoplasma lor apar o multitudine de **granule bazofile**, formate din **keratohialină**. Prezenţa acestor celule, care capătă o formă romboidală, duce la apariţia unui nou strat – **stratul granulos**.

Progresiv, celulele romboidale se aplatizează şi mai mult, devenind pavimentoase. Parte din ele prezintă nuclei bastoniformi, parte sunt lipsite de nuclei, iar citoplasma se transformă într-o masă omogenă, intens acidofilă, refringentă, reprezentată de **eleidină**. Aspectul morfologic a determinat ca acest strat să fie denumit **strat lucios**.

În final, celulele pavimentoase localizate superficial conţin în exclusivitate keratină, iar stratul format se numeşte **strat cornos**. Acumularea de keratină duce la dispariţia nucleului şi a organitelor celulare, joncţiunile intercelulare se desfac, determinând descuamarea continuă a acestor scuame devitalizate.

Diferitele straturi prezente în epiteliul stratificat pavimentos reprezintă în fapt **stadii evolutive** în cadrul procesului de diferenţiere, prin care o celulă trece de la celula suşă (de regenerare, bazală) până la celula superficială descuamantă.

Această evoluţie impune un intens proces de regenerare pe seama stratului bazal. Din acest motiv, la acest nivel se pot constata relativ frecvente figuri mitotice. Uneori se mai pot observa mitoze rare chiar în primele rânduri ale stratului spinos.

Având în vedere gtosimea epiteliului stratificat pavimentos şi lipsa vascularizaţiei, suprafaţa de contact a acestuia cu ţesutul conjunctiv este mult mărită printr-o intensă ondulare a membranei bazale. Astfel, în microscopia optică apare drept caracteristică prezenţa de numeroase **creste epiteliale** care alternează cu expansiuni de ţesut conjunctiv, **papile conjunctivo-vasculare**, bogate în capilare sanguine. Cantitatea mai mare de material extracelular, dispus într-un spaţiu de tip labirintic în special la nivelul stratului spinos, favorizează nutriţia acestui epiteliu prin difuziune, pe seama capilarelor subjacente. În unele localizări (de exemplu, epiderm, mucoasă orală), epiteliul stratificat pavimentos conţine şi **celule neepiteliale, migrate**: melanocite, celule Langerhans, celule Merkel.

1.3.5. EPITELIUL STRATIFICAT CUBIC (PRISMATIC JOS)

Epiteliul stratificat cubic este în esenţă un epiteliu **bistratificat** în care atât **stratul bazal**, cât şi cel **superficial** sunt compuse din celule de tip cubic (fig. I.1.24). Localizarea sa este limitată, fiind prezent în canalele de excreţie ale glandelor sudoripare şi în unele canale ale altor glande exocrine (fig. I.1.25). Îndeplineşte **funcţii** de **absorbţie** şi **secreţie**.

1.3.6. EPITELIUL STRATIFICAT CILINDRIC (PRISMATIC ÎNALT)

Epiteliul stratificat cilindric se caracterizează prin prezenţa unui **strat bazal** regenerator alcătuit din celule cubice sau poliedrice joase şi a unui **strat superficial** format din celule cilindrice înalte, între acestea existând câteva rânduri de celule poliedrice, care însă nu au caracter de celule spinoase (fig. I.1.26). El este prezent în anumite porţiuni ale uretrei membranoase şi spongioase, în conjunctivă, pe mici arii ale mucoasei anale şi în

Scanned with OKEN Scanner

canalele mari ale unor glande exocrine; poate fi întâlnit, de asemenea, pe mici suprafeţe în laringe şi, în mod tranzitoriu, în esofagul fetal (unde are şi caracter ciliat). Are **funcţii de protecţie, secreţie şi absorbţie.**

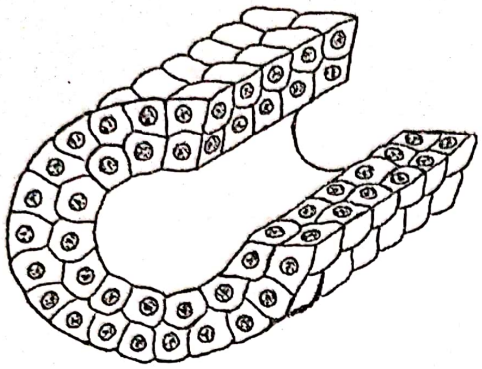


Fig. I.1.24. Epiteliu bistratificat cubic – schemă în MO

Fig. I.1.25. Epiteliu bistratificat cubic – canal de excreţie – esofag (HE, x 400)

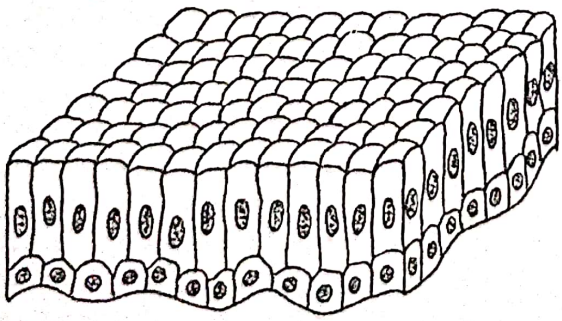


Fig. I.1.26. Epiteliu bistratificat cilindric – schemă în MO

1.3.7. EPITELIUL PSEUDOSTRATIFICAT

Epiteliul pseudostratificat poate fi definit ca un epiteliu simplu în esenţă, dar **aparent stratificat.** În microscopie optică se remarcă faptul că este un epiteliu de tapetare gros, în care variaţiile de înălţime a celulelor determină ca nucleii acestora să fie situaţi pe mai multe rânduri, la distanţe diferite faţă de membrana bazală (**bazal, intermediar, superficial**). Astfel, pe secţiunile histologice, într-un epiteliu pseudostratificat nucleii apar localizaţi ca într-un epiteliu stratificat (fig. I.1.27). Prin tehnici speciale şi, mai ales, prin microscopie electronică s-a observat însă că absolut toate celulele componente au un pol bazal (mai larg sau mai îngust) în direct contact cu membrana bazală. Celulele au **înălţimi diferite:** unele sunt cubice, ataşate membranei bazale printr-un pol bazal mai larg şi nu ating prin polul lor apical suprafaţa epiteliului. Alte celule sunt ceva mai înalte, dar polul lor apical tot nu ajunge la suprafaţa epiteliului, iar polul bazal se îngustează, rămânând ancorat pe membrana bazală; nucleii acestor celule se găsesc la un nivel intermediar în grosimea epiteliului. A treia categorie de celule – majoritare – sunt de tip cilindric sau prismatic înalt, cu polul apical atingând suprafaţa epiteliului şi polul bazal ataşat la membrana bazală. Spaţiul intercelular este deosebit de redus, astfel încât limitele celulare nu apar evidente în tehnicile de rutină, fapt ce accentuează senzaţia de stratificare. Urmărirea figurilor mitotice sau a incorporării timidinei tritiate a demonstrat că celulele mici bazale reprezintă celule de regenerare care, prin mitoze asimetrice, asigură restul componentelor celulare ale acestui epiteliu. În consecinţă, celulele de înălţime intermediară şi celulele prismatice înalte (cilindrice) sunt expresia morfologică a stadiilor de diferenţiere spre maturitate a celulelor de regenerare.

Este localizat în căile respiratorii (la nivelul traheei şi a bronşiilor supralobulare) (fig. I.1.28), canalele mari ale glandelor exocrine, anumite porţiuni ale uretrei membranoase şi spongioase, ductul deferent, conductul auditiv, parte din cavitatea timpanică, sacul lacrimal.

În căile respiratorii (de exemplu, în cavitatea nazală, trahee şi bronşii), celulele prismatice înalte prezintă la polul apical diferenţieri celulare:

Scanned with OKEN Scanner

majoritatea conţin **cili vibratili**, iar un număr mai mic, **microvilozităţi**. De asemenea, din loc în loc se remarcă **celule caliciforme** (secretoare de mucus), similare celor prezente în epiteliul intestinal. În mod convenţional, epiteliul pseudostratificat ciliat, cu celule caliciforme, este denumit şi **epiteliu de tip respirator**.

În unele canale largi ale glandelor salivare (de exemplu, parotida), ca şi în unele porţiuni ale uretrei masculine, apare un epiteliu pseudostratificat mai puţin ciliat şi în care celulele caliciforme sunt mai reduse numeric sau lipsesc complet.

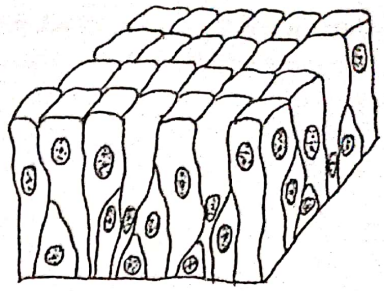


Fig. I.1.27. Epiteliu pseudostratificat – schemă în MO

1.3.8. EPITELIUL DE TRANZIŢIE (UROTELIUL, EPITELIUL PARAMALPIGHIAN)

Este în esenţă tot un tip de **epiteliu pseudostratificat**. Termenul de **epiteliu de tranziţie** a apărut datorită interpretării aspectului morfologic, ca fiind intermediar între un epiteliu stratificat pavimentos şi un epiteliu stratificat cilindric (fig. I.1.29).

Fig. I.1.28. Epiteliu pseudostratificat – trahee (HE, x 400)

Termenul de **uroteliu** este datorat prezenţei acestei varietăţi exclusiv la nivelul căilor aparatului excretor (bazinet, ureter, vezică urinară) (fig. I.1.30).

Termenul de **epiteliu paramalpighian** este consecinţa prezenţei, pe secţiunile microscopice, a unui strat bazal şi a unui strat intermediar, asemănătoare cu organizarea epiteliului stratificat pavimentos; diferenţa constă însă în inexistenţa aspectului spinos. Ca şi în epiteliul de tip respirator, la nivelul uroteliului se constată existenţa unor rânduri de nuclei plasaţi la nivele diferite faţă de membrana bazală. S-a precizat însă că şi aici este vorba de celule de **înălţimi diferite**, toate ancorându-se direct pe membrana bazală.

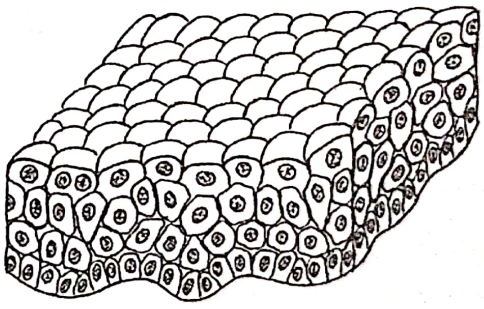


Fig. I.1.29. Uroteliu – schemă în MO

Principala caracteristică a acestui epiteliu este o **plasticitate** deosebită. Căile urinare şi în special vezica urinară sunt supuse unei importante distensii, datorită acumulării urinei. Aceasta determină o importantă modificare a suprafeţei epiteliale ce tapetează interiorul lor. Extinderea suprafeţei uroteliului este posibilă prin alunecarea celulelor din stratul intermediar şi aplatizarea importantă a celulelor din stratul superficial. Astfel, într-o vezică urinară goală, uroteliul prezintă un **strat bazal** cu celule aproximativ cubice, un **strat**

Fig. I.1.30. Uroteliu – vezică urinară (HE, x 200)

Scanned with OKEN Scanner

majoritatea conţin **cili vibratili**, iar un număr mai mic, **microvilozităţi**. De asemenea, din loc în loc se remarcă **celule caliciforme** (secretoare de mucus), similare celor prezente în epiteliul intestinal. În mod convenţional, epiteliul pseudostratificat ciliat, cu celule caliciforme, este denumit şi **epiteliu de tip respirator.**

În unele canale largi ale glandelor salivare (de exemplu, parotida), ca şi în unele porţiuni ale uretrei masculine, apare un epiteliu pseudostratificat mai puţin ciliat şi în care celulele caliciforme sunt mai reduse numeric sau lipsesc complet.

1.3.8. EPITELIUL DE TRANZIŢIE (UROTELIUL, EPITELIUL PARAMALPIGHIAN)

Este în esenţă tot un tip de **epiteliu pseudostratificat**. Termenul de **epiteliu de tranziţie** a apărut datorită interpretării aspectului morfologic, ca fiind intermediar între un epiteliu stratificat pavimentos şi un epiteliu stratificat cilindric (fig. I.1.29).

Termenul de **uroteliu** este datorat prezenţei acestei varietăţi exclusiv la nivelul căilor aparatului excretor (bazinet, ureter, vezică urinară) (fig. I.1.30).

Termenul de **epiteliu paramalpighian** este consecinţa prezenţei, pe secţiunile microscopice, a unui strat bazal şi a unui strat intermediar, asemănătoare cu organizarea epiteliului stratificat pavimentos; diferenţa constă însă în inexistenţa aspectului spinos. Ca şi în epiteliul de tip respirator, la nivelul uroteliului se constată existenţa unor rânduri de nuclei plasaţi la nivele diferite faţă de membrana bazală. S-a precizat însă că şi aici este vorba de celule de **înălţimi diferite**, toate ancorându-se direct pe membrana bazală.

Principala caracteristică a acestui epiteliu este o **plasticitate** deosebită. Căile urinare şi în special vezica urinară sunt supuse unei importante distensii, datorită acumulării urinei. Aceasta determină o importantă modificare a suprafeţei epiteliale ce tapetează interiorul lor. Extinderea suprafeţei uroteliului este posibilă prin alunecarea celulelor din stratul intermediar şi aplatizarea importantă a celulelor din stratul superficial. Astfel, într-o vezică urinară goală, uroteliul prezintă un **strat bazal** cu celule aproximativ cubice, un **strat**

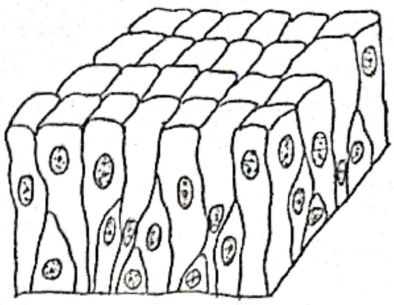


Fig. I.1.27. Epiteliu pseudostratificat – schemă în MO

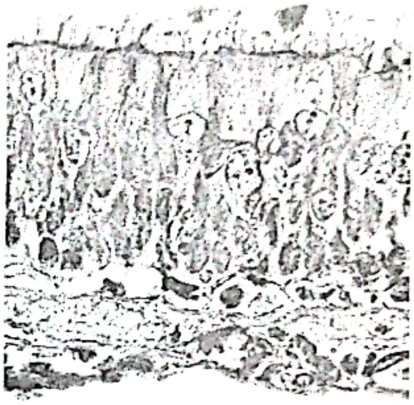


Fig. I.1.28. Epiteliu pseudostratificat – trahee (HE, x 400)

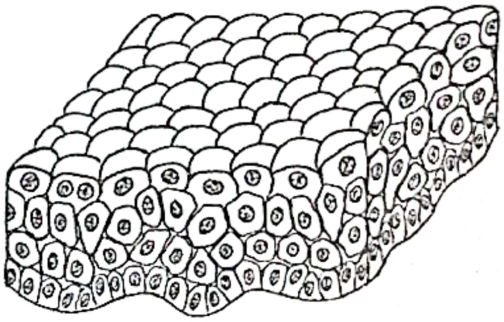


Fig. I.1.29. Uroteliu – schemă în MO

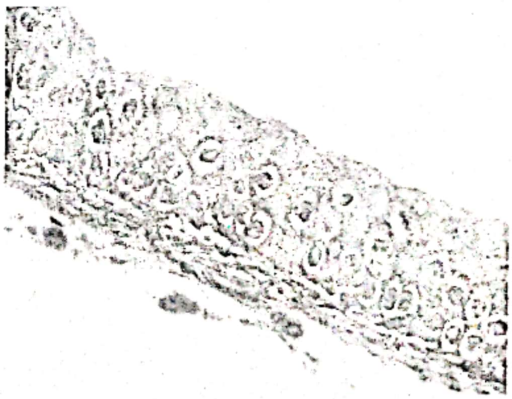


Fig. I.1.30. Uroteliu – vezică urinară (HE, x 200)

Scanned with OKEN Scanner

intermediar, aparent format din mai multe rânduri de celule cu forme foarte variate, de unde şi numele de **strat polimorf**, iar **superficial**, un strat de celule cubice sau globuloase relativ mari, cu polul apical în formă de cupolă, uneori binucleate şi în mare parte poliploide.

Celulele stratului superficial realizează la polul apical aşa-numita **cuticulă**. Pe măsura distensiei cavităţii, epiteliul îşi măreşte suprafaţa, astfel că microscopic se menţine un strat bazal, un strat intermediar, format din unu-două rânduri de celule, frecvent de aspect fuziform, şi un strat superficial în care celulele cu cuticulă se turtesc foarte mult, iar cuticula apicală se subţiază.

Observaţie
La organismul adult, în condiţii fiziologice, localizarea unor varietăţi de ţesut epitelial constituit este caracteristică pentru anumite organe. Însă în condiţii patologice, sub acţiunea unor factori iritativi (inflamaţie, agenţi fizici, chimici), apare posibilitatea transformării unei varietăţi de ţesut epitelial într-o altă varietate. Fenomenul poartă denumirea de **metaplazie**. De exemplu, de-a lungul căilor respiratorii, epiteliul pseudostratificat se poate transforma într-un epiteliu stratificat pavimentos.

2. ŢESUTUL EPITELIAL SECRETOR – GLANDULAR

Secreţia face parte dintre proprietăţile fundamentale ale celulei vii. Ea poate fi definită ca un proces prin care, pe baza **preluării** din mediul extracelular a unor molecule simple, o celulă **sintetizează** un produs complex pe care îl **elimină** în exterior. Acest proces presupune existenţa unor **etape de biosinteză intracelulară**, ce necesită **consum energetic**. Produsul eliminat este util pentru buna funcţionare a organismului. Secreţia trebuie diferenţiată de proprietatea de excreţie celulară, prin care o celulă elimină, de regulă, elemente simple, rezultate din metabolismul celular. Excreţia necesită un consum energetic redus, fiind de cele mai multe ori rezultatul unei difuziuni. Produşii de excreţie nu sunt necesari sau sunt chiar dăunători funcţionalităţii organismului.

Procesul de secreţie este caracteristic pentru aproape toate celulele constituente ale unui organism adult, indiferent de apartenenţa la un ţesut sau altul. În cadrul ţesutului epitelial, în cursul procesului de diferenţiere, celule izolate sau grupe de celule capătă proprietăţi secretoare deosebite, prin dezvoltarea unora dintre organitele implicate în procesul de sinteză. Aceste celule formează, în totalitatea lor, **ţesutul epitelial secretor** sau **ţesutul epitelial glandular**.

După cum s-a menţionat la începutul acestui capitol, din punct de vedere **histogenetic** celulele epiteliale secretoare derivă din toate cele trei foiţe embrionare, având originea în epiteliile de suprafaţă, ce se diferenţiază iniţial. În cadrul procesului de diferenţiere, unele grupări celulare rămân în legătură morfologică directă cu epiteliul de suprafaţă din care derivă, prin intermediul unor cordoane celulare care, ulterior, vor deveni structuri tubulare. Grupările celulare formează astfel un epiteliu secretor, al cărui produs de secreţie va fi eliminat prin intermediul unui sistem de canale, pe suprafaţa epiteliului care le-a generat. Ansamblul acestor grupări celulare constituie **epiteliul glandular (secretor) exocrin**. În alte situaţii şi localizări, viitoarele celule glandulare cu proprietăţi secretoare, diferenţiate din epiteliile de suprafaţă, pierd orice legătură morfologică cu punctul lor de origine. Apar astfel grupări celulare izolate de epiteliul de suprafaţă, care îşi elimină produşii de sinteză în mediul intern. Ansamblul acestora realizează **epiteliul glandular (secretor) endocrin**.

Ambele tipuri de celule epiteliale secretoare pot să apară ca celule izolate, grupe celulare sau organe secretoare constituite. În organismele pluricelulare, fenomenul de secreţie este **reglat** în mod foarte complex în raport cu necesităţile organismului, prin multipli factori; rezultă astfel o coordonare a procesului secretor.

2.1. ŢESUTUL EPITELIAL SECRETOR EXOCRIN

În cursul histogenezei, în diferite puncte ale unui **epiteliu de suprafaţă**, prin proliferarea celulelor bazale rezultă un "mugure" celular (o masă

Scanned with OKEN Scanner

celulară) ce deprimă membrana bazală şi pătrunde tot mai adânc în ţesuturile subjacente. Progresiv, la extremitatea distală a mugurelui, celulele constituente suferă un proces de diferenţiere, caracterizat prin dezvoltarea organitelor şi enzimelor implicate în procesul de sinteză. Acest grup de celule diferenţiate va forma **componenta secretoare** a epiteliului exocrin, denumită **adenomer**, şi va dezvolta în centrul său un spaţiu în care produsul de sinteză va fi eliminat. Celulele epiteliale care fac legătura între adenomer şi suprafaţa epitelială de origine se vor transforma progresiv dintr-o masă celulară compactă într-o structură tubulară cu un lumen bine definit, generând astfel **componenta de eliminare** sau **sistemul tubular (canalicular)** al epiteliului secretor. Ambele componente – adenomerul şi sistemul tubular – rămân separate de ţesuturile vecine printr-o membrană bazală, în continuitate directă cu membrana bazală a epiteliului de suprafaţă.

Ca şi în cazul ţesutului epitelial de tapetare, în structurile ţesutului epitelial secretor exocrin se pot deosebi câteva **tipuri celulare** ce intră în structura adenomerelor şi, respectiv, în structura canalelor.

Clasificarea glandelor exocrine se face pe diferite criterii: numărul de celule secretoare, poziţia lor faţă de epiteliul de tapetare, histoarhitectonica adenomerelor şi a canalelor, tipurile celulare în raport de natura chimică a produsului de secreţie, modalităţile de eliminare.

2.1.1. PARTICULARITĂŢI CITOLOGICE LA NIVELUL EPITELIULUI EXOCRIN

Celulele epiteliale care realizează structurile epiteliului exocrin prezintă anumite **particularităţi** în raport cu **localizarea** şi, respectiv, **funcţia** lor, motiv pentru care necesită o prezentare detaliată. Cu toate că, din punct de vedere strict citologic, ele pot avea forme variate (cubice, piramidale, cilindrice), există o serie de caractere comune, legate de **procesul de sinteză şi secreţie** a materialului elaborat, care permit încadrarea în patru grupe mari: **celule sintetizante de polipeptide-proteine, celule sintetizante de glicoproteine, celule sintetizante de lipide** şi **celule transportoare de ioni**. O grupă aparte este constituită de **celulele mioepiteliale** – deosebite sub raport funcţional, dar descrise aici, datorită existenţei lor în unele tipuri de adenomere.

2.1.1.1. CELULA SINTETIZANTĂ DE POLIPEPTIDE-PROTEINE

Celula sintetizantă de polipeptide-proteine este denumită şi **celulă zimogenă**, deoarece produsul elaborat apare sub forma unor granule denumite, în histologia clasică, granule de zimogen. Structura acestui tip de celulă este consecinţa dezvoltării importante a organitelor implicate în sinteza şi eliminarea de polipeptide sau proteine, cu proprietăţi enzimatice. Prezenţa sa este specifică pentru adenomerele glandelor salivare mixte sau de tip seros (parotidă) şi ai pancreasului.

În microscopia optică, citoplasma celulară este evident bazofilă mai ales în cele două treimi bazale, cu o zonă ceva mai palidă, supranucleară. Treimea apicală conţine granulele de zimogen, fine, cu un diametru de până la 1-1,5 μm diametru şi cu o tinctorialitate variabilă (în raport cu natura chimică a produsului de sinteză); numărul acestora variază în raport de etapa funcţională în care a fost surprinsă celula. Nucleul rotund, cu cromatină în special dispersată şi doar câţiva grunji de cromatină condensată la nivelul membranei nucleare, este plasat în treimea bazală. În centrul nucleului se găseşte un nucleol proeminent sau în rare cazuri chiar doi nucleoli.

Microscopia electronică relevă o evidentă polarizare, cu un pol apical cu microvilozităţi diferit dezvoltate. Polul bazal nu prezintă un labirint bazal deosebit de dezvoltat. Se observă o mare cantitate de RER sub formă de cisterne sau pachete de cisterne, printre care apar numeroşi ribozomi liberi şi polizomi. Printre cisternele RER se găsesc mitocondrii în general alungite, cu creste bine dezvoltate. Supranuclear există un complex Golgi bine dezvoltat, organizat cu faţa cis spre RER şi faţa trans înspre polul apical; cele două feţe sunt unite printr-o reţea tubulară interconectată. În vecinătatea extremităţilor cisternelor şi a feţei trans se remarcă numeroase vezicule de transport, delimitate de o unitate membranară, cu un conţinut omogen sau fin granular şi o densitate electronică evidentă. În vecinătatea polului apical se găsesc complexe joncţionale (ocludente, aderente, desmozomi). De-a lungul feţelor laterale

Scanned with OKEN Scanner

apar apoi, la oarecare distanţă unele de altele, mai ales joncţiuni aderente.

Din punct de vedere **funcţional**, celula produce prin sinteză proteine necesare menţinerii integrităţii moleculare a sistemului membranar celular, polipeptide/proteine ca produs de secreţie ce urmează a fi eliminat şi proteine care rămân stocate în lizozomi. În distribuţia şi destinaţia produşilor de sinteză, complexul Golgi joacă un important rol de triaj. Funcţionalitatea celulei se realizează în **trei etape** importante: (*i*) captarea precursorilor (aminoacizi) din mediul extracelular, (*ii*) asamblarea acestora sub formă de polipeptide sau proteine, după tiparul sintezei proteice, (*iii*) stocarea şi concentrarea în vacuole golgiene şi evacuarea acestora prin polul apical.

Captarea precursorilor se realizează prin polul bazal; printr-un proces activ de punere în funcţie a unor pompe cu consum energetic se asigură selecţia aminoacizilor necesari. **Asamblarea** acestora se realizează pe faţa citoplasmatică a RER. ARN-ul mesager secundar pentru proteinele secretoare posedă o secvenţă particulară de nucleotide ce formează codonul semnal, secvenţă ce lipseşte din structura ARN-ului mesager secundar pentru proteinele proprii. Odată peptidul semnal asamblat, el se va continua cu noi aminoacizi ataşaţi, corespunzători viitoarelor molecule componente ale secreţiei. Peptidul semnal se leagă cu o particulă semnal receptor, care reprezintă adaptorul ce va permite cuplarea ribozomului şi a peptidului semnal la receptorul ribozomal al membranei RER. Contactul complexului receptor-semnal – secvenţă-semnal induce o agregare particulară a membranei, cu formarea unui por ce va permite translocarea polipeptidului în interiorul RER. Odată cu trecerea extremităţii carboxiterminale a polipeptidului prin por, se activează o semnal-peptidază de pe faţa internă, separând peptidul semnal de polipeptidul asamblat; astfel, acesta devine liber în lumenul RER. În acest moment, prin detaşarea ribozomului, porul se închide. În lumenul RER polipeptidul cunoaşte modificări posttranslaţionale, alunecând în zona REN, unde va fi incorporat în vezicule de transport, ce vor migra spre faţa cis a **complexului Golgi**. Din extremităţile saculare ale complexului Golgi şi de pe faţa trans se desprind apoi vezicule care, sub acţiunea microfilamentelor şi microtubulilor, vor fi dirijate spre polul apical în vederea **eliminării** produsului de sinteză. După cum am menţionat anterior, etapa golgiană pare a juca rolul decisiv în privinţa distribuţiei materialului sintetizat pentru uz celular sau pentru export.

2.1.1.2. CELULA SINTETIZANTĂ DE GLICOPROTEINE

Celula sintetizantă de glicoproteine este cunoscută, conform histologiei clasice, ca **celulă mucigenă**, întrucât produce un material vâscos numit, în mod tradiţional, mucus. Prezenţa sa este specifică pentru adenomerele glandelor salivare mixte sau de tip mucos, ai glandelor pilorice şi endocervicale.

În fapt, există **trei tipuri distincte** de celule mucigene: (*i*) cu **pol mucos deschis** (de exemplu, celula caliciformă din epiteliul intestinal); (*ii*) cu **pol mucos închis** (de exemplu, celula din acinii glandelor salivare); (*iii*) cu **pol mucos închis de tip mucoid** (de exemplu, celula epitelială din epiteliul de tapetare gastric, menţionată anterior în subcapitolul 1 – Ţesutul epitelial de tapetare; care are deopotrivă rol de protecţie şi rol secretor sau celula epitelială din glandele Brunner duodenale). Ne vom referi, în continuare, la **celula cu pol mucos închis**.

Caracteristicile morfologice ale acestui tip celular sunt oarecum asemănătoare cu ale celulei zimogenice, existând însă şi unele particularităţi.

În microscopia optică, prin tehnici de rutină, citoplasma bazofilă este cantitativ redusă, restrânsă în treimea bazală, în jurul nucleului. Cele două treimi apicale au un aspect foarte palid, până la incolor, datorită aglomerării granulelor de mucus; zona aceasta apare intens colorată prin tehnici histochimice (mucicarmin, PAS, albastru alcian). Nucleul, de formă aplatizată, este situat paralel cu polul bazal, în imediata vecinătate a membranei plasmatice; cromatina este mai puţin dispersată, iar nucleolul mai puţin proeminent, comparativ cu celula zimogenă.

Microscopia electronică (fig. I.2.1) evidenţiază tot o celulă polarizată, cu aceleaşi caracteristici ale polului apical, ale polului bazal şi a prezenţei şi distribuţiei joncţiunilor. RER este extrem de bine dezvoltat în zona bazală, iar complexul Golgi – supranuclear. **Etapele de realizare a produsului de secreţie** sunt **similare** cu cele prezentate

Scanned with OKEN Scanner

anterior la celula zimogenă, cu diferenţa că aici are loc un intens proces de glicozilare sub acţiunea unei glicozil-transferaze.

Procesul de glicozilare începe în RER prin adiţionarea de glucide, mai ales la extremităţile aminolaterale ale asparaginei, şi se desăvârşeşte în complexul Golgi, în special în zona trans. În cazul sintezei de glicoproteine sulfatate, adăugarea radicalilor sulfat are loc tot în complexul Golgi, sub acţiunea unei sulfo-transferaze. Tot complexul Golgi este implicat şi într-un proces de concentrare, ce poate atinge până la 25% din masa materialului sintetizat. Ulterior, ca şi în cazul celulelor zimogene, se desprind vacuole mici care, prin coalescenţă, vor genera vacuole secretoare mari – ce se traduc optic prin prezenţa mucusului în cele două treimi apicale ale celulei mucigene.

2.1.1.3. Celula sintetizantă de lipide (sebum)

Celula sintetizantă de lipide este o celulă componentă exclusiv a **glandei sebacee**, anexă glandulară cutanată. Structura sa variază în raport cu gradul de diferenţiere şi maturizare, **stadii diferite** putând fi observate, în microscopie optică şi electronică, de la periferie către centru şi zona de eliminare (fig. I.2.2).

Iniţial, **celula puţin diferenţiată**, numită **celulă bazală**, se încarcă progresiv cu vacuole lipidice, care cresc în volum, fără însă a fuziona. Următoarea etapă este reprezentată de **celula intermediară**, de formă aproximativ poliedrică, nucleu central şi citoplasmă acidofilă, cu aspect spumos, spongios, datorat **incluziilor lipidice**. Acest aspect este comparat, pe preparatele de microscopie optică colorate convenţional, cu sticla pisată sau cu imaginea unui burete, deoarece picăturile lipidice apar complet incolore, datorită dizolvării lor de către solvenţii organici utilizaţi în realizarea secţiunilor. Tehnicile speciale pentru lipide permit, însă, conservarea şi evidenţierea lor. În microscopie electronică, celula intermediară conţine toate organitele celulare, în special RER, mitocondrii şi mai puţin REN. Pe măsura acumulării lipidelor, volumul celulei creşte, organitele diminuă şi citoplasma este progresiv înlocuită cu numeroase incluzii lipidice, accentuând aspectul spumos descris anterior. Acest fapt se explică prin existenţa şi persistenţa citoscheletului, format din numeroase tonofilamente, ce împiedică coalescenţa incluziilor lipidice.

În **stadiile mature** ale celulei, organitele celulare dispar complet, iar nucleii suferă modificări degenerative (cariopicnoză, cariorexis, carioliză). O astfel de celulă va fi eliminată în totalitatea ei şi, prin distrugerea membranei plasmatice, lipidele vor fi eliminate pe suprafaţa ţesutului epitelial.

Trebuie menţionat faptul că nu toate celulele provenite din stratul bazal, germinativ, parcurg aceste etape. Unele dintre ele nu se încarcă cu incluziuni lipidice, ci cu **keratină**, constituind celule de susţinere, dispuse în travee subţiri, cloazonate, între celulele sintetizante de lipide.

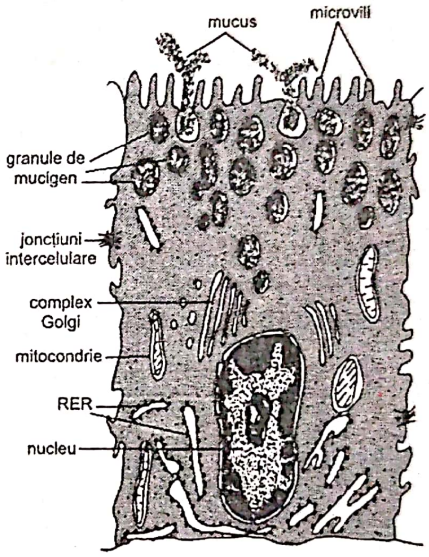


Fig. I.2.1. Celulă cu pol mucos închis – ultrastructură – schemă după (Leclercq-Smekens et al., 1993)

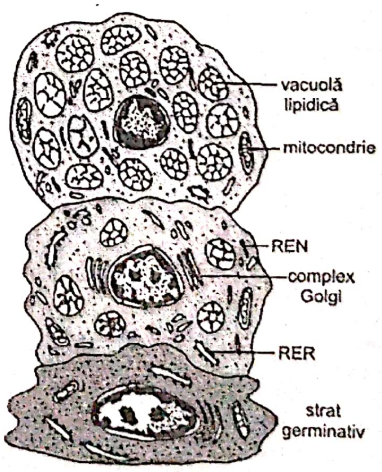


Fig. I.2.2. Celulă sintetizantă de lipide – ultrastructură – schemă după (Leclercq-Smekens et al., 1993)

Scanned with OKEN Scanner

2.1.1.4. CELULA TRANSPORTOARE DE IONI

Celula transportoare de ioni este o celulă capabilă de a efectua un **transport activ** de ioni contra unui gradient de concentraţie. Prezenţa sa este specifică în glandele sudoripare, în mucoasa gastrică (celula parietală producătoare de HCl), precum şi în unele segmente ale canalelor de excreţie a glandelor exocrine. Forma celulei variază în funcţie de glanda căreia îi aparţine. Pentru **glandele sudoripare**, există două tipuri de astfel de celule, încât se diferenţiază două varietăţi de glande: **ecrine** (adevărate, localizate pe toată suprafaţa corpului) şi **apocrine** (denumire improprie, localizate în axilă şi în regiunile organelor genitale). Prezentăm, în continuare, în detaliu, **celula transportoare de ioni**, tipică pentru **glandele sudoripare ecrine**.

În microscopie optică se caracterizează printr-o citoplasmă acidofilă (motiv pentru care este denumită şi celulă clară), nucleu mai mult sau mai puţin central, cu cromatină omogenă, fără nucleol vizibil. Adesea este aparent aspectul de striaţii al polului bazal.

Microscopia electronică (fig. I.2.3) relevă o polarizare manifestată în special printr-un labirint bazal dezvoltat şi microvilozităţi apicale. Membrana apicală conţine enzime (ATP-ază), iar sectorul bazolateral, numeroase pompe ionice. Feţele laterale prezintă numeroase pliuri care intervin în absorbţia apei şi electroliţilor. Organitele celulare sunt reprezentate de REN dezvoltat şi numeroase mitocondrii.

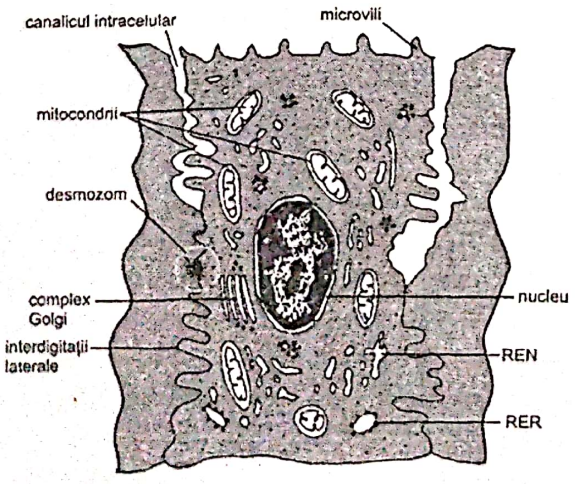


Fig. I.2.3. Celulă transportoare de ioni – ultrastructură – schemă după (Leclercq-Smekens et al., 1993)

2.1.1.5. CELULA MIOEPITELIALĂ

Celula mioepitelială este un tip celular particular, ce apare în structura adenomerelor şi a canalelor glandelor exocrine de origine ectodermică – excepţie făcând glanda sebacee.

În microscopie optică, pe secţiunile histologice, ea apare ca un nucleu turtit sau bastoniform plasat din loc în loc între polul bazal al celulelor secretoare şi membrana bazală.

Electrono-microscopic s-a constatat că celula are un corp celular mult aplatizat, din care se desprind prelungiri filiforme fine care se invaginează printre celulele secretoare, până la nivelul complexelor joncţionale apicale ale acestora. Astfel, aceste prelungiri "îmbrăţişează" celulele secretoare. Corpul celular şi prelungirile realizează joncţiuni desmozomale cu celulele adiacente. Citoplasma este bogată în filamente contractile (**actină** şi **miozină**), dispuse asemănător fibrei musculare netede; sunt prezente şi filamente intermediare de **desmină**, specifice ţesutului muscular.

Funcţionalitatea celulei mioepiteliale se găseşte sub control neurovegetativ şi hormonal, ceea ce face posibilă intervenţia în procesul de expulzare a granulelor de secreţie.

2.1.2. CICLUL SECRETOR

Durata în timp a întregului proces de secreţie, de la captarea precursorilor şi până la eliminarea produsului de secreţie, formează un **ciclu secretor**.

Acesta este variabil după tipul celular şi funcţionalitatea unei glande. De exemplu, celula producătoare de lipide din glanda sebacee realizează un singur ciclu secretor, a cărui durată este egală cu ciclul celular.

Alte celule secretoare (de exemplu, celula caliciformă) realizează două-trei cicluri secretoare într-un ciclu celular. În majoritatea glandelor exocrine, numărul de cicluri secretoare este relativ mare, în cadrul unui ciclu celular.

Etapele unui ciclu secretor sunt:

- **captarea precursorilor**, care se face la nivelul polului bazal prin intermediul difuziunii active (canale şi pompe), mai rar prin endocitoză mediată de receptori;

Scanned with OKEN Scanner

- **sinteza materialului**, mecanismul fiind variabil în raport cu natura chimică a produsului de secreţie;
- **desăvârşirea compoziţiei de secreţie**, care începe în complexul Golgi şi continuă în granulele formate, implicând în special concentrarea şi/sau proteoliza unui produs inactiv într-un produs activ sau a unui precursor în peptide diferite;
- **transportul produşilor de secreţie**, realizat prin intermediul microfilamentelor şi microtubulilor (în cazul granulelor de secreţie) sau prin enzime transportatoare membranare (de exemplu, ATP-aza);
- **eliminarea produsului de secreţie**.

În prezent se acceptă existenţa a două tipuri de ciclu secretor, care au fost numite **tipul secretor constitutiv** şi **tipul secretor reglat**.

Tipul secretor constitutiv este reprezentat printr-o eliminare continuă, pe măsura sintezelor intracelulare. Acest tip apare în special în celule nespecializate în secreţie, de exemplu în cele care realizează eliminarea de proteoglicani şi glicoproteine ale matricei extracelulare.

Tipul secretor reglat, specific celulelor secretoare specializate, permite ca eliminarea să se realizeze discontinuu, ca urmare a unui semnal molecular (hormon neuromediator) care reprezintă ligandul specific faţă de un receptor. Se declanşează astfel o cascadă de procese biochimice, care au drept rezultat creşterea calciului citoplasmatic şi a unor substanţe numite generic fusogene, ce contribuie la eliminare. Celulele secretoare cu tip de secreţie reglată au proprietatea de a stoca produşii de sinteză în granule de secreţie (vacuole golgiene). Prin fuziunea acestora cu membrana plasmatică se realizează, pe de o parte, eliminarea produsului de secreţie şi, pe de altă parte, un reciclaj al membranei plasmatice, prin adaosul la aceasta a moleculelor constitutive din membranele vacuolelor golgiene.

> **Observaţie**
> În unele celule epiteliale secretoare polarizate, unii produşi (zimogenul) sunt eliminaţi prin polul apical, în timp ce alţi produşi (laminina) se elimină pe feţele bazolaterale. Dirijarea spre direcţii diferite are loc la nivelul feţei trans a complexului Golgi, sub acţiunea unor GTP-aze.

2.1.3. MODALITĂŢI DE ELIMINARE A PRODUSULUI DE SECREŢIE

Produsul de secreţie elaborat la nivelul glandelor exocrine poate fi eliminat în trei modalităţi: **merocrină, holocrină şi apocrină (holomerocrină)** (fig. I.2.4).

Eliminarea merocrină se caracterizează prin faptul că nu afectează membrana celulară, menţinând integritatea acesteia (respectiv, integritatea polului apical). S-a presupus că se realizează fie prin difuziune, fie prin traversarea granulelor de secreţie integre, la nivelul unor discontinuităţi membranare tranzitorii.

Microscopia electronică a demonstrat că acest tip de eliminare corespunde fenomenului de exocitoză.

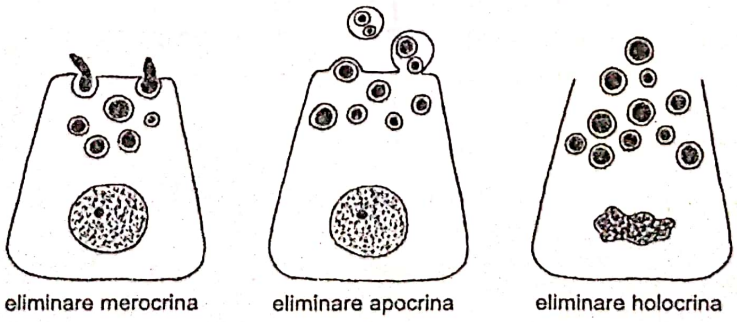


Fig. I.2.4. Modalităţi de eliminare a produsului de secreţie exocrin – schemă după (Ross, Kaye, Pawlina, 2003)

Scanned with OKEN Scanner

Eliminarea holocrină constă în expulzarea unei celule glandulare, mai mult sau mai puţin modificate, în totalitatea sa. Exemplul ilustrativ clasic pentru această modalitate este cel al glandei sebacee, ce se elimină în totalitate la suprafaţa epidermului. Prin analogie, considerând spermatozoizii ca celule produse în tubii seminiferi şi eliminate de-a lungul unor căi în exteriorul organismului, fenomenul – similar unei secreţii exocrine – poate fi considerat de tip holocrin.

Eliminarea apocrină sau **holomerocrină** a fost considerată iniţial ca o formă intermediară, în care eliberarea produsului de secreţie se realizează cu o pierdere a polului apical al celulei. Această modalitate este specifică celulelor epiteliale secretoare de la nivelul glandei mamare.

Microscopia electronică a dovedit ulterior că substanţele proteice şi solubile din secreţia lactată se elimină prin exocitoză. Pe de altă parte, incluziile lipidice ajunse la polul apical sunt înconjurate de un strat proteic citoplasmatic foarte subţire, care realizează fuziunea cu membrana apicală. Acest complex foarte asemănător cu chilomicronii deprimă apoi membrana apicală înspre lumen, formându-se astfel o "înmugurire" care, în final, pierde contactul cu celula. Există astfel o mică pierdere de citosol şi membrană plasmatică, foarte repede refăcută însă de celula secretoare.

2.1.4. TIPURI MORFOLOGICE DE ADENOMERE

Adenomerul reprezintă componenta secretoare propriu-zisă a epiteliului glandular exocrin şi este format din celule epiteliale înalt diferenţiate pentru secreţie. Din punct de vedere morfologic, după modalităţile de organizare a celulelor secretoare, se pot deosebi următoarele **tipuri** de adenomere: **tubular, acinos/alveolar, sacciform.**

2.1.4.1. ADENOMERUL TUBULAR

Adenomerul tubular are structura unui **tub**, comparabilă cu un "deget de mănuşă". Peretele acestui adenomer este format din celule de obicei cubice sau cubico-prismatice, situate pe o membrană bazală. Prin aranjamentul lor, celulele realizează un lumen situat în centrul adenomerului, care se va continua cu lumenul canalului. Un astfel de adenomer poate avea un **traiect** aproximativ **rectiliniu** (adenomer tubular drept – de exemplu, glanda intestinală Lieberkühn) (fig. I.2.5, fig. I.2.6, fig. I.2.7), un **traiect ramificat** (adenomer tubular ramificat – glanda pilorică) (fig. I.2.8, fig. I.2.9), un **traiect ondulat, sinuos** (adenomer tubular sinuos – glanda fundică) sau **traiect întortocheat**, sub formă de ghem (adenomer tubular glomerulat – glanda sudoripară) (fig. I.2.10, fig. I.2.11).

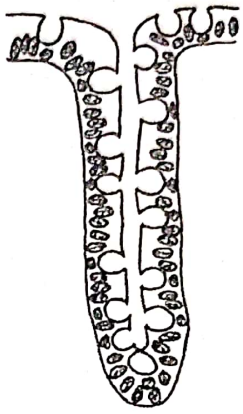


Fig. I.2.5. Glandă Lieberkühn – schemă în MO

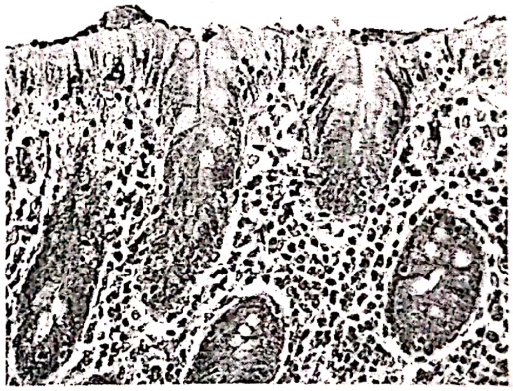


Fig. I.2.6. Glandă Lieberkühn – colon (HE, x 200)

Fig. I.2.7. Glande Lieberkühn între vilozităţi intestinale – jejun (HE, x 100)

Scanned with OKEN Scanner

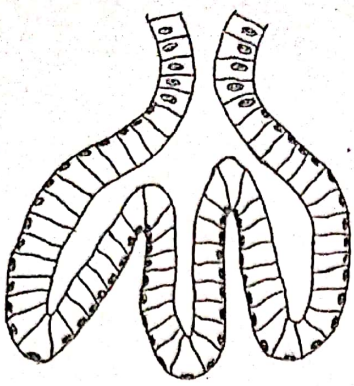


Fig. I.2.8. Glandă tubulo-ramificată – schemă în MO

Fig. I.2.9. Glandă pilorică (tubulo-ramificată) – stomac (HE, x 400)

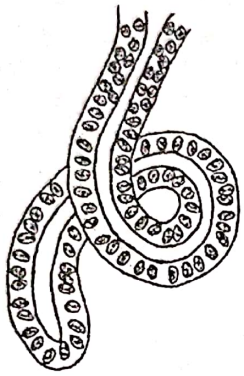


Fig. I.2.10. Glandă tubulo-glomerulată – schemă în MO

Fig. I.2.11. Glandă sudoripară (tubulo-glomerulată) – derm (HE, x 400)

Din punct de vedere **citologic**, aceste adenomere pot conţine fie un singur tip celular, fie două sau mai multe tipuri celulare.

> **Observaţie**
> Există glande exocrine cu adenomer tubular care, practic, se deschid **direct** la suprafaţa unui epiteliu de tapetare, fără a prezenta propriu-zis un canal; lumenul delimitat de celule în centrul adenomerului îndeplineşte, concomitent, şi rolul de excreţie (de exemplu, glandele intestinale Lieberkühn, glandele endometriale).

2.1.4.2. ADENOMERUL ACINOS/ALVEOLAR

Adenomerul acinos/alveolar este alcătuit din celule care, în ansamblul lor, formează o **structură sferică (acin)** sau **alungită elipsoidală (alveolă)**. Celulele, dispuse pe un singur rând aranjat pe o membrană bazală, au formă de trunchi de piramidă, cu un pol bazal mai larg şi un pol apical ceva mai redus. Ele determină în centrul adenomerului **un lumen** de dimensiuni diferite care se va continua cu un canal. Datorită acestei structuri, în microscopie optică, pe secţiunile histologice, acinul apare rotund sau alungit.

În raport cu natura produsului de secreţie, adenomerele acinoase pot fi: **seroase, mucoase** sau **mixte**. În **acinul seros** (fig. I.2.12, fig. I.2.13) celulele secretoare sunt de **tip zimogenic**, iar lumenul este central, mic şi stelat, datorită distanţării polurilor apicale ale celulelor secretoare, deasupra complexelor joncţionale apicale. Acest tip de acin apare în pancreasul exocrin, parotidă (glandă salivară seroasă pură) şi în glandele salivare mixte.

Acinul mucos (fig. I.2.14, fig. I.2.15) conţine în exclusivitate celule de **tip mucigen** (cu pol închis), a căror citoplasmă apare palidă. Lumenul acinului mucos este mai larg comparativ cu acinul seros, şi aparent rotund. Acest tip de acin se găseşte în glandele salivare mixte şi în glanda palatină (glandă salivară mucoasă pură).

Scanned with OKEN Scanner

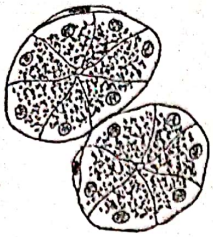


Fig. I.2.12. Acini seroşi – schemă în MO

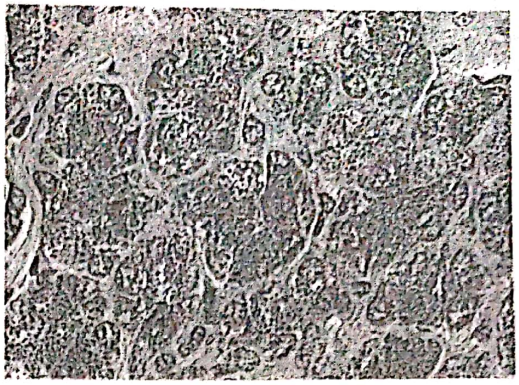


Fig. I.2.13. Acini seroşi – glandă parotidă (HE, x 400)

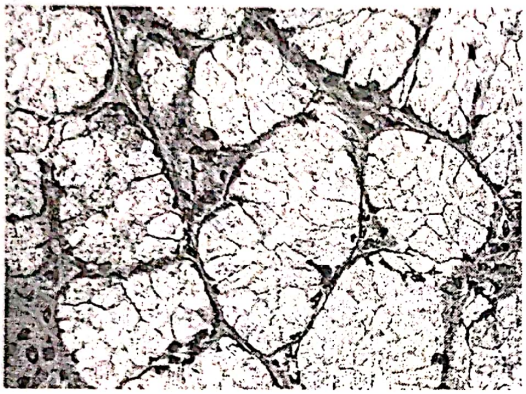


Fig. I.2.14. Acini mucoşi – glandă palatină (HE, x 200)

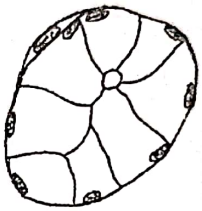


Fig. I.2.15. Acin mucos – schemă în MO

Fig. I.2.16. Acin mixt – schemă în MO

Fig. I.2.17. Acin mixt – glandă salivară mixtă (HE, x 400)

Acinul mixt (fig. I.2.16, fig. I.2.17) este alcătuit majoritar din celule mucigene (în număr de 4-5) şi din câteva celule seroase (în număr de 1-5) ce coafează de obicei, sub forma unei semilune – semiluna Gianuzzi, un pol al adenomerului. Acest tip de acin este caracteristic pentru glandele salivare mixte.

Observaţie
În toate tipurile de acini sunt prezente, între polul bazal al celulelor şi membrana bazală, **celule mioepiteliale** (a căror morfologie a fost detaliată anterior, în subsecţiunea 2.1.1.5).

Scanned with OKEN Scanner

Adenomerul **alveolar** reprezintă, în fapt, o variantă morfologică a celui acinos, cu localizare limitată la glanda mamară şi la prostată. Din punct de vedere citologic, celulele adenomerului alveolar au o formă cubico-prismatică. Natura produsului de secreţie fiind complexă, nu este posibilă încadrarea celulelor, ca şi tip secretor, în categoria seros sau mucos.

2.1.4.3. ADENOMERUL SACCIFORM

Adenomerul sacciform (fig. I.2.18, fig. I.2.19) este specific pentru **glanda sebacee** situată în derm. Acest adenomer, cu formă de sac, nu are un lumen constituit şi este alcătuit – în cea mai mare parte – din **celule sintetizante de lipide**. La periferie prezintă o membrană bazală, pe care este situat un strat de celule cubico-prismatice cu rol de strat generator – similar stratului bazal din epiteliul stratificat pavimentos. Peste stratul bazal se găsesc suprapuse straturi de celule poliedrice, în stadii progresive de încărcare lipidică şi degenerare, astfel încât la porţiunea de deschidere a glandei sebacee celulele au o citoplasmă de aspect spumos şi sunt lipsite de nuclei. În interiorul adenomerului, între celule, se remarcă **travee** intens colorate, care sugerează forma unor septuri. Aceste travee reprezintă de fapt coloane de celule keratinizate, provenite prin diferenţiere din acelaşi strat generator şi având rol de susţinere a celulelor producătoare de sebum.

Nu există un canal de excreţie propriu-zis, adenomerul prezentând o **porţiune îngustată**, (considerată de unii autori gâtul glandei), tapetată de un epiteliu stratificat pavimentos în continuitate cu teaca epitelială externă a foliculului pilos (dacă glanda este ataşată la folicul) sau cu stratul bazal şi spinos al epidermului (dacă glanda este independentă de folicul şi se deschide direct la suprafaţa pielii).

> **Observaţie**
> În toate tipurile de adenomere, între celulele secretoare se găsesc multiple **complexe joncţionale**, cu rol de a izola lumenul de spaţiile intercelulare, de a împiedica orice reflux şi, în acelaşi timp, de a permite comunicări intercelulare.

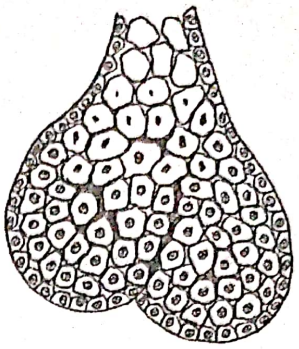


Fig. I.2.18. Glandă sebacee – schemă în MO

Fig. I.2.19. Glandă sebacee – derm (HE, x 400)

2.1.5. TIPURI MORFOLOGICE DE CANALE

Canalele de excreţie sunt **structuri tubulare** epiteliale ce leagă adenomerele de o suprafaţă epitelială, permiţând eliminarea şi scurgerea produşilor de secreţie. Canalele sunt delimitate de o membrană bazală pe care se găsesc celule epiteliale cu multiple joncţiuni intercelulare.

În raport cu diametrul canalelor, **epiteliul de tapetare** al acestora poate fi: simplu pavimentos, simplu cubic, simplu prismatic (fig. I.2.20), bistratificat cubic, pseudostratificat, stratificat cilindric. În anumite glande, însă, în unele segmente canalele sunt formate din **celule transportoare de ioni**, cu rol important în desăvârşirea şi concentrarea produşilor de secreţie exocrină (de exemplu, glandele salivare, căile biliare).

Din punct de vedere **histoarhitectonic**, canalele glandelor exocrine pot fi: (*i*) **simple**,

Scanned with OKEN Scanner

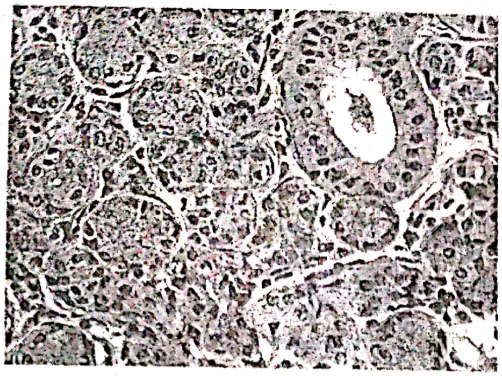


Fig. I.2.20. Canal de excreţie – glandă parotidă (HE, x 200)

atunci când unul sau mai multe adenomere îşi varsă conţinutul într-un canal unic; (*ii*) **compuse**, atunci când canalele ramificate converg progresiv înspre un canal principal sub forma unei arborizaţii, fiecare din multiplele vârfuri din ramificaţie venind în contact direct cu adenomere.

2.1.6. VARIETĂŢI DE GLANDE EXOCRINE

O clasificare a glandelor exocrine poate porni de la numărul de celule secretoare componente, existând astfel **glande unicelulare** sau **glande multicelulare**.

Alte criterii luate în discuţie pentru clasificare sunt tipul celular, modalitatea de excreţie, localizarea în raport cu epiteliul de tapetare, histoarhitectonica adenomerelor şi a canalelor.

2.1.6.1. GLANDE UNICELULARE

Glandele unicelulare reprezintă în fapt celule secretoare dispersate în grosimea unui epiteliu. Exemplul caracteristic este **celula caliciformă (celulă mucigenă cu pol mucos deschis)**, care apare în grosimea epiteliului respirator şi digestiv. Denumirea provine din asemănarea celulei cu calicele unei flori (*eng.* goblet cell).

În microscopia optică, polul bazal al celulei, fixat pe membrana bazală, conţine nucleul (mai mult sau mai puţin împins periferic), citoplasma şi majoritatea organitelor celulare. Cele două treimi apicale prezintă o fină pătură citoplasmatică periferică, numită teacă (*gr.* theca) şi în interior o multitudine de granule de mucigen. În tehnicile de rutină individualizarea granulelor dispare, datorită tendinţei de umflare şi coalescenţă a acestora. Microscopia electronică (fig. I.2.21) atestă însă originea golgiană a vacuolelor, delimitate de unităţi membranare cu conţinut glicoproteic, eventual sulfatat.

Eliminarea secreţiei conduce la diminuarea diametrului transversal al celor două treimi apicale şi revenirea tinctorialităţii, prin expansiunea citoplasmei. Deşi secreţia de mucus este continuă, ea poate fi accelerată prin stimuli parasimpatici sau substanţe chimice iritative (de exemplu, inhalare de vapori iritanţi). Prin poziţia în raport cu epiteliul, celula caliciformă este considerată şi o **glandă intraepitelială**.

2.1.6.2. GLANDE MULTICELULARE

Marea majoritate a **glandelor exocrine** este constituită din **glande multicelulare**. În funcţie de localizarea lor, au fost introduse noţiunile de **glande intraepiteliale** şi, respectiv, **extraepiteliale**.

Faptul că celulele secretoare se găsesc în însăşi grosimea unui epiteliu face ca, într-o atare situaţie, ele să fie considerate drept **glande multicelulare intraepiteliale**. Localizarea intraepitelială este specifică în cazul unor forme simple de glande multicelulare.

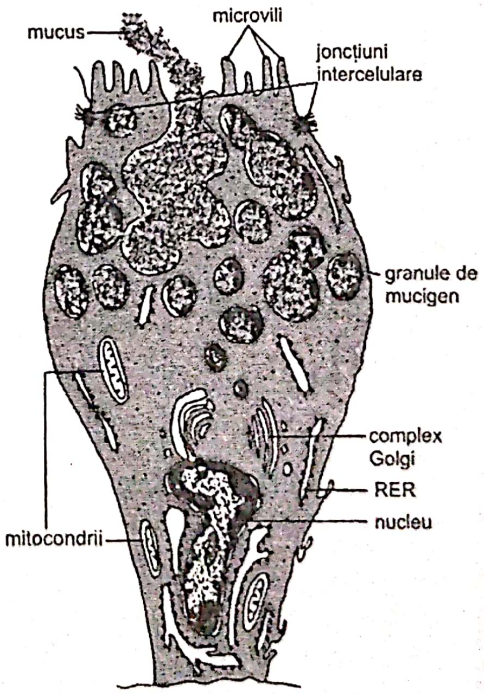


Fig. I.2.21. Celulă cu pol mucos deschis – ultrastructură – schemă după (Leclercq-Smekens et al., 1993)

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, epiteliul simplu cilindric gastric de suprafaţă şi cel al criptelor gastrice este format dintr-un rând de celule înalte, toate secretând o substanţă mucoidă, cu proprietăţi protectoare faţă de aciditatea sucului gastric. De aceea, se consideră că epiteliul respectiv are deopotrivă rol de tapetare şi rol secretor. Un alt exemplu apare în epiteliul de tip respirator de la nivelul foselor nazale, în constituţia căruia există grupe de câteva celule de tip caliciform, care formează aşa-numitele pete secretoare. În situaţia în care structurile de tip adenomer se găsesc în afara ţesutului epitelial de tapetare, conexiunea cu suprafaţa acestuia făcându-se printr-un sistem canalicular, glandele sunt încadrate în categoria **glandelor extraepiteliale**. După cum am menţionat anterior, glandele extraepiteliale se etichetează după tipul de adenomer, tipul de canal, natura secreţiei şi modul de eliminare. Astfel, în definirea şi caracterizarea unei glande exocrine se iau în considerare toate criteriile de clasificare. Prezentăm în continuare câteva **exemple de utilizare a nomenclaturii**:

- **glanda parotidă**: glandă extraepitelială, multicelulară, tubulo-acinoasă compusă, seroasă (tip celular – celulă sintetizantă de proteine/polipeptide), merocrină;
- **glanda mamară**: glandă extraepitelială, multicelulară, tubulo-alveolară compusă, apocrină;
- **glanda sebacee**: glandă extraepitelială, multicelulară, sacciformă, tip celular – celulă sintetizantă de lipide, holocrină;
- **glanda intestinală Lieberkühn**: glandă extraepitelială, multicelulară, tubulară simplă dreaptă;
- **glanda pilorică**: glandă extraepitelială, multicelulară, tubulo-ramificată, mucoasă (tip celular – celulă sintetizantă de glicoproteine);
- **celula caliciformă**: glandă intraepitelială, unicelulară, mucoasă (tip celular – celulă sintetizantă de glicoproteine), merocrină.

2.2. ŢESUTUL EPITELIAL SECRETOR ENDOCRIN

Această varietate de epiteliu este alcătuit din **celule secretoare** denumite **endocrine**, deoarece produşii lor de secreţie sunt eliminaţi direct în mediul intern, fără a mai fi transportaţi printr-un sistem canalicular. Celulele secretoare endocrine care, prin asamblare, vor forma organe ale sistemului endocrin, apar ultimele pe scara filogenetică şi constituie un sistem strict necesar pentru integrarea şi coordonarea diferitelor structuri ale organismelor pluricelulare.

> **Observaţie**
> Referindu-ne la integrarea şi coordonarea realizată prin comunicare intercelulară, trebuie menţionat faptul că **primul sistem** este reprezentat de difuziunea simplă a unor semnale chimice între celule sau între grupe celulare. Pe măsura evoluţiei speciilor, apare **al doilea sistem** de coordonare: ţesutul nervos, ce asigură comunicări la distanţă prin intermediul unor prelungiri citoplasmatice – axonii; axonii eliberează neuromediatori cu acţiune asupra altor celule. **Ultimul sistem** este reprezentat de celulele secretoare endocrine, care eliberează semnale chimice denumite hormoni; odată ajunşi în mediul intern, hormonii sunt distribuiţi în organism prin intermediul sistemului circulator, sanguin şi limfatic. Aceste trei sisteme au fost conservate în decursul evoluţiei filogenetice; se consideră că toate acţionează coordonat şi se potenţează reciproc.

Originea epiteliului secretor endocrin se găseşte, ca şi în cazul celorlalte varietăţi de ţesut epitelial, în toate cele trei foiţe embrionare. El apare iniţial ca şi epiteliul exocrin, prin muguri dezvoltaţi pe seama epiteliului de suprafaţă, rezultând cordoane celulare compacte sau structuri tubulare. În cursul dezvoltării şi diferenţierii, legătura celulară cu zona de emergenţă dispare, masele celulare astfel izolate găsindu-se într-un ţesut conjunctiv foarte bogat în capilare sanguine. După **tiparul histogenezei** se vor putea forma:

- ansambluri de celule endocrine structurate sub formă de organe independente constituite, cunoscute sub denumirea de **glande endocrine** (de exemplu, adenohipofiza, tiroida, paratiroida, suprarenala);
- **grupe de celule endocrine**, prezente în structura altor organe (de exemplu, insulele

Scanned with OKEN Scanner

Langerhans situate în pancreas, celulele Leydig în interstiţiul tubilor seminiferi ai testiculului);
- **celule endocrine izolate** printre celulele altei varietăţi de ţesut, formând, în totalitatea lor, un sistem endocrin difuz; astfel de celule apar în cadrul epiteliului mucoasei gastro-intestinale, a căilor respiratorii şi chiar în creier.

2.2.1. PARTICULARITĂŢI CITOLOGICE LA NIVELUL EPITELIULUI ENDOCRIN

Celulele epiteliale care constituie epiteliul endocrin au, ca şi în cazul epiteliului exocrin, **caracteristici morfologice diferite** în raport de localizare. Clasificarea lor se bazează însă pe **proprietăţile funcţionale**, fiind descrise astfel: **celule sintetizante de polipeptide, celule sintetizante de steroizi, celule sintetizante de amine biogene (biologic active)**. O categorie aparte este reprezentată de **celula sintetizantă de hormoni tiroidieni**.

2.2.1.1. CELULA SINTETIZANTĂ DE POLIPEPTIDE

În microscopia optică, **celula sintetizantă de polipeptide** are formă şi dimensiuni diferite, în raport cu histoarhitectonica fiecărei glande endocrine în parte. Citoplasma este moderat bazofilă, cu o tinctorialitate moderată ca intensitate, nucleul fiind, de regulă, plasat central. Prin tehnici speciale şi imunohistochimie pot fi evidenţiate granulele de secreţie.

Celula are similitudini structurale şi ultrastructurale cu corespondentul ei exocrin, conţinând toate organitele implicate în **sinteza de polipeptide, proteine, glicoproteine** (fig. I.2.22). Diferenţa constă în gradul de dezvoltare al RER, ribozomilor şi polizomilor, întrucât cantitatea de hormoni produsă de o glandă endocrină reprezintă miligrame sau chiar micrograme, în timp ce celulele exocrine corespondente produc cantităţi mult mai mari (peste un litru de secreţie zilnică pentru celulele acinoase pancreatice). **Polarizarea** acestor celule este **neevidentă**, deoarece eliminarea produşilor de sinteză are loc pe toată suprafaţa celulei, cu zone preferenţiale în vecinătatea capilarelor sanguine. Deoarece produşii de sinteză

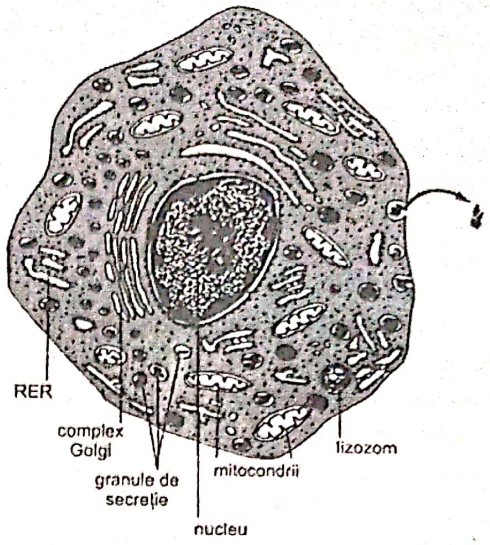


Fig. I.2.22. Celulă sintetizantă de polipeptide – ultrastructură – schemă după (Leclercq-Smekens et al., 1993)

străbat etapa golgiană, vacuolele golgiene reprezintă granulele de secreţie. Forma, dimensiunile (diametre variabile între 150-350 nm), structura, densitatea şi omogenitatea vacuolelor variază de la glandă la glandă, putând fi de aspect omogen, dens, de aspect neomogen sau uneori chiar cristalin (de exemplu, granulele ce conţin insulină). Şi aceste celule funcţionează după modelul unui ciclu secretor, cu menţiunea că într-un ciclu celular se realizează multiple cicluri secretoare. Deplasarea granulelor către membrana plasmatică este asigurată de elementele de citoschelet celular (microtubuli, microfilamente).

2.2.1.2. CELULA SINTETIZANTĂ DE STEROIZI

În microscopia optică **celula sintetizantă de steroizi** are formă poliedrică, nucleu central şi citoplasmă cu aspect evident spumos sau spongios (de unde şi denumirea, pentru aceste celule, de spongiocite). Acest aspect este consecinţa dizolvării, prin tehnicile histologice de rutină, a multiplelor incluzii lipidice prezente în celulă; evidenţierea lor se poate face prin tehnici histochimice specifice pentru lipide. Uneori, în citoplasmă se observă incluzii de pigment lipoproteic (lipofuscină).

În microscopia electronică (fig. I.2.23) celula se caracterizează printr-o mare dezvoltare a REN, sub forma unei largi reţele de tubi şi cisterne

Scanned with OKEN Scanner

anastomozate. Printre elementele REN se găsesc diseminate numeroase mitocondrii de diferite dimensiuni, a căror membrană internă realizează structuri tubulare sau de aspect vezicular, care înlocuiesc aspectul obişnuit, lamelar, sub formă de creste. Paranuclear se găseşte un complex Golgi bine dezvoltat, care însă nu prezintă vacuole golgiene (granule de secreţie). Se mai pot evidenţia lizozomi, peroxizomi, RER redus şi câţiva ribozomi, incluzii lipidice şi pigment lipocrom.

Întreaga ultrastructură este adaptată **sintezei de hormoni steroizi**. Precursorii sunt reprezentaţi de către colesterolul de origine alimentară (până la 80%) şi de către acetil-CoA, sintetizată local.

Aceşti precursori sunt stocaţi în incluzii de trigliceride. Enzimele necesare sintezei steroidiene se găsesc localizate la nivelul mitocondriilor şi a REN. Prima etapă este cea mitocondrială, unde se găsesc citocromi P_{450} şi unde se realizează o desprindere a lanţului lateral al colesterolului, conducând la formarea δ-5-pregnenolonului. Acest produs este transportat apoi de-a lungul REN, aici având loc următoarele etape până la generarea progesteronului. Pentru unii dintre steroizi este necesară încă o nouă etapă mitocondrială, în care se consideră că intervin peptide cu rol de transfer. Hormonii sintetizaţi nu sunt stocaţi, ci sunt eliminaţi pe măsura sintezei lor, posibil prin difuziune, nefiind observate fenomene de exocitoză.

Cantitatea mare de REN şi mitocondrii explică, prin capacitatea de a produce hormoni în timp relativ scurt, răspunsul rapid al celulei faţă de stimuli. (De exemplu, după administrarea de ACTH cantitatea de glucocorticoizi creşte cam de 4 ori în sânge, în 30 minute.) În paralel cu sinteza de hormoni se remarcă o scădere progresivă a conţinutului celular în incluzii lipidice, ceea ce susţine ideea stocării colesterolului ca principal precursor. Fiind hormoni liposolubili, transportul prin organism se realizează cu ajutorul unor proteine plasmatice cu rol de cărăuş. Inactivarea şi degradarea hormonilor are loc în celulele ţintă, în ficat şi în rinichi.

Nu există până în prezent o explicaţie completă a rolului complexului Golgi (care este bine dezvoltat) în celulele steroidogene. Este posibil ca acesta să intervină în sinteza peptidelor implicate în transportul intracelular al colesterolului.

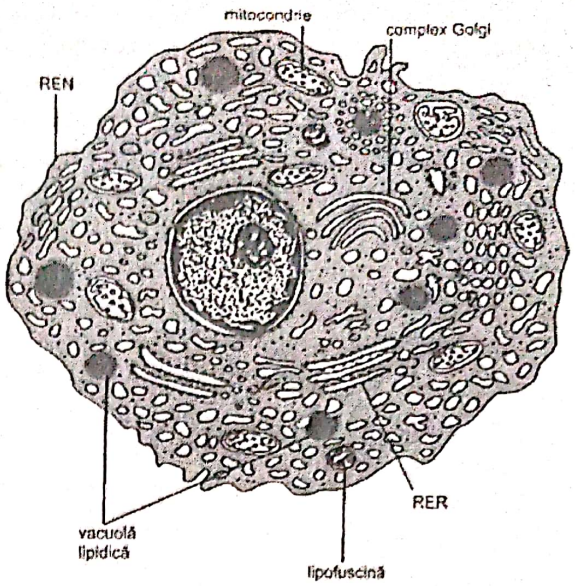


Fig. I.2.23. Celulă sintetizantă de steroizi – ultrastructură – schemă după (Leclercq-Smekens et al., 1993)

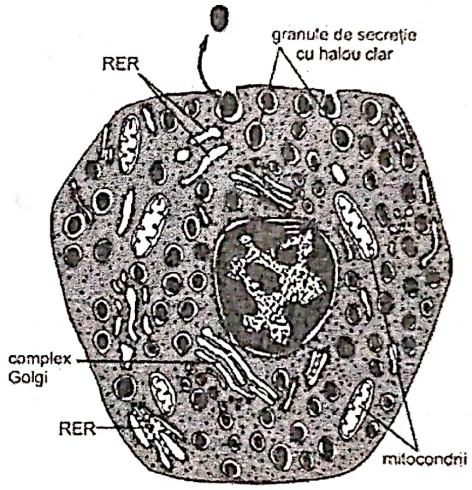


Fig. I.2.24. Celulă sintetizantă de amine biogene – ultrastructură – schemă după (Leclercq-Smekens et al., 1993)

2.2.1.3. CELULA SINTETIZANTĂ DE AMINE BIOGENE

Celula sintetizantă de amine biogene are o structură şi un mecanism de sinteză, similare celulei sintetizante de polipeptide. Elementul caracteristic este dat de structura, în microscopie electronică, a **granulelor de secreţie**, care sunt de regulă mai mici, conţin un miez electron-dens în jurul căruia există un halou clar şi sunt delimitate de unitate membranară (fig. I.2.24).

Parte din enzimele implicate în sinteza acestor amine se găsesc localizate chiar în membrana granulelor de secreţie. Pentru stabilizarea intravacuolară a aminelor biogene, celula

Scanned with OKEN Scanner

sintetizează şi polipeptide specifice ce apar intravacuolar (de exemplu, neurofizine, chromogranine).

2.2.1.4. CELULA SINTETIZANTĂ DE HORMONI TIROIDIENI

Celula sintetizantă de hormoni tiroidieni, existentă în structura foliculilor tiroidieni, este implicată în elaborarea hormonilor triiodtironină şi tetraiodtironină. Deosebindu-se de celelalte celule endocrine, ea prezintă o morfologie şi o histofiziologie caracteristică, modalitatea sa de funcţionare implicând concomitent modelul unei celule exocrine şi, respectiv, endocrine. Datorită acestor particularităţi, celula sintetizantă de hormoni tiroidieni este prezentată, în literatura de specialitate, în cadrul sistemului endocrin.

2.2.2. HORMONI ŞI RECEPTORI PENTRU HORMONI

Produs de secreţie al celulelor endocrine, **hormonii** sunt molecule cu structură chimică diferită, care au proprietatea ca în cantităţi mici să acţioneze la distanţă asupra unor celule ţintă, la nivelul cărora se găsesc receptori specifici. Se apreciază că numărul receptorilor într-o celulă ţintă este de ordinul miilor (10.000-15.000). După **natura lor chimică**, hormonii pot fi grupaţi în două mari categorii:

- **hormonii hidrofili/hidrosolubili** care pot fi peptide, polipeptide, proteine sau glicoproteine; tot în această categorie pot fi incluse aminele biogene; acest tip de hormoni sunt de regulă sintetizaţi sub formă de precursori (prohormoni) care suferă apoi un proces de clivaj; ei sunt stocaţi în vacuole golgiene sub formă de granule de secreţie; eliberarea lor se face prin exocitoză, în raport cu semnalele primite de celula secretoare;
- **hormonii hidrofobi/lipofili** sunt reprezentaţi de clasa steroizilor; principalul precursor este reprezentat de colesterol care, printr-o serie de etape biochimice, sub efectul unor sisteme enzimatice prezente la nivelul REN şi mitocondriilor, se organizează sub formă de diverşi steroizi; hormonii steroizi nu parcurg în cursul sintezei lor etapa golgiană, în consecinţă ei nu sunt stocaţi sub formă de vacuole golgiene; acţiunea hormonilor steroizi este lentă şi durabilă. Hormonii tiroidieni, deşi non-lipidici, sunt, de asemenea, hidrofobi; acţiunea lor este rapidă şi de scurtă durată.

După raportul în spaţiu între celula epitelială endocrină şi celula ţintă există mai multe **modalităţi de acţiune**:

- **intracrinia**, în care molecula semnal acţionează asupra unui receptor intracelular, localizat chiar în celula sintetizantă (mai frecvent – receptor nuclear);
- **autocrinia**, situaţie în care molecula semnal părăseşte celula, dar acţionează tot asupra ei, prin intermediul unui receptor de membrană, realizând de regulă un feed-back;
- **paracrinia**, modalitate prin care o moleculă semnal difuzează în mediul intercelular şi acţionează asupra unei celule imediat învecinate; şi în acest caz, receptorul este de tip membranar;
- **juxtacrinia**, realizată în situaţiile în care molecula semnal rămâne legată de membrana celulei sintetizante şi, prin contact intercelular, vine în raport cu un receptor membranar al celulei ţintă;
- **endocrinia**, caracterizată prin transportul la distanţă a moleculelor semnal, pe calea vaselor sanguine şi limfatice; se ajunge la o celulă ţintă care posedă un receptor corespunzător.

Se înţelege deci că în organism există în permanenţă o multitudine de hormoni şi molecule semnal. Faţă de aceste substanţe vor reacţiona însă numai acele celule care posedă receptor corespunzător. În general, legăturile semnal-receptor sunt noncovalente, conformaţionale, stabilite pe seama legăturilor electrostatice, hidrofobe, a forţelor van der Waals şi punţilor de hidrogen; ele sunt în acelaşi timp reversibile. În concordanţă cu cele două tipuri principale hormonale, există şi două tipuri de receptori.

2.2.2.1. RECEPTORII PENTRU PEPTIDE ŞI AMINE BIOGENE

Receptorii pentru peptide şi amine biogene sunt reprezentaţi de **proteine transmembranare** cu o extremitate extracelulară (recunoscută de hormon), un segment transmembranar şi un

Scanned with OKEN Scanner

segment intracitoplasmatic, transmiţător de semnal. Reactivitatea unei celule ţintă este dată de numărul de receptori. Acest număr nu este definitiv, el poate varia datorită unor factori fiziologici (stimuli extracelulari) saù factori patologici. Legătura hormon-receptor produce o modificare conformaţională, care, la rândul ei, influenţează un grup de proteine membranare – proteine G, care determină activarea adenilciclazei. Aceasta, la rândul ei, va produce AMP ciclic. Astfel, hormonul propriu-zis este considerat primul mesager, în timp ce AMP-ul ciclic reprezintă cel de al doilea mesager.

Cuplul hormon-receptor este în scurt timp endocitat şi degradat intracelular de lizozomi. Trebuie subliniat faptul că hormonul, prin el însuşi, nu are nici un efect asupra celulei, ci numai prin intermediul receptorului care acţionează ca un traductor, punând în mişcare cascadele biochimice intracelulare. AMP-ul ciclic activează în final o proteinkinază care, la rândul ei, activează o enzimă sau mai multe enzime specifice pentru răspunsul celular.

În unele cazuri cel de al doilea mesager este reprezentat de ionii de calciu. În această situaţie apare un mecanism de transducţie electrică, care are ca rezultat deschiderea canalelor de calciu şi deplasarea acestor ioni. Căile biochimice intracelulare sunt mult mai complexe (activarea căii inozitol-trifosfat, diacil-glicerol, activarea tirozinkinazelor), prezentarea lor depăşind însă obiectul histologiei.

2.2.2.2. Receptorii pentru steroizi

Hormonii steroizi, fiind liposolubili, pot traversa liber membrana plasmatică şi vor fi recunoscuţi de un **receptor** din **superfamilia receptorilor intracelulari.** S-a demonstrat în ultima vreme că această categorie de receptori se găseşte la nivelul nucleului. Receptorul posedă un domeniu de recunoaştere al ADN şi un domeniu transactivator al transcripţiei.

În formă nestimulată, el are ataşat un complex proteic inhibitor, ce maschează domeniul de recunoaştere al ADN. Cu ajutorul unei proteine citoplasmatice, hormonul pătrunde prin porii nucleari şi, în interiorul nucleului, se cuplează cu receptorul specific. Prin legătura hormon-receptor se modifică organizarea conformaţională a receptorului, fapt ce determină îndepărtarea complexului proteic inhibitor şi demascarea domeniului de recunoaştere al ADN. Astfel, receptorul se leagă non-covalent de ADN şi modulează în mod specific transcripţia unei/unor gene care vor deveni activatoare ale genelor implicate în răspunsul celular.

Hormonii tiroidieni, deşi nu au structură lipidică, acţionează tot asupra unor **receptori intracelulari.**

2.2.3. HISTOARHITECTONICA EPITELIULUI SECRETOR ENDOCRIN

Datorită lipsei canalelor de excreţie, **organizarea structurală** a ţesutului epitelial endocrin este mult mai simplă, comparativ cu cea a ţesutului epitelial exocrin.

Celulele epiteliului endocrin se pot dispune în manieră **cordonală,** pot forma **foliculi** sau pot exista ca **celule difuze,** dispersate printre celulele altui ţesut.

2.2.3.1. Organizarea cordonală

Reprezintă modul de aranjare a celulelor endocrine în **cordoane celulare,** fiecare cordon conţinând unul sau mai multe şiruri de celule, delimitate periferic de o fină membrană bazală, prin care se realizează raportul cu ţesutul conjunctiv bogat în capilare sanguine.

Între şirurile de celule din cadrul unui cordon nu se formează spaţii sau lumene.

Organizarea cordonală apare în glandele endocrine constituite ca organe, precum şi în grupele de celule endocrine situate în alte organe.

Organizarea **cordonală reticulată** reprezintă aranjarea cordoanelor celulare într-o reţea anastomozată, care prezintă în ochiurile ei ţesut conjunctiv şi numeroase vase sanguine; este specifică pentru adenohipofiză (fig. I.2.25), paratiroidă, glanda suprarenală – zona reticulată, pancreas endocrin (fig. I.2.26) etc.

Organizarea **cordonală glomerulată** constă în aranjarea cordoanelor în vârtejuri, ghemuri şi/sau arcuri de cerc; este specifică pentru glanda suprarenală – zona glomerulată (fig. I.2.27).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. I.2.25. Adenohipofiză – lob anterior (HE, x 200)

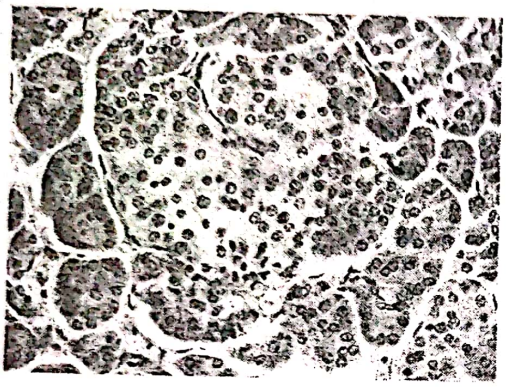


Fig. I.2.26. Insulă Langerhans – pancreas (HE, x 200)

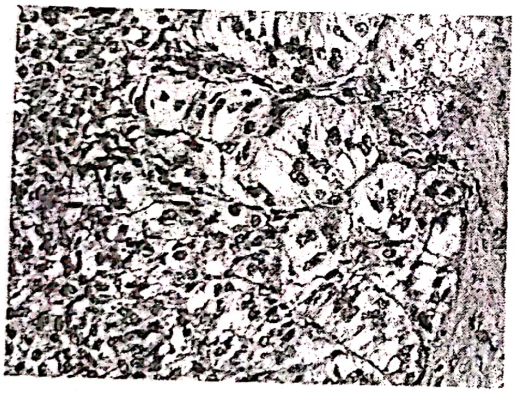


Fig. I.2.27. Suprarenală – zonă glomerulată (HE, x 200)

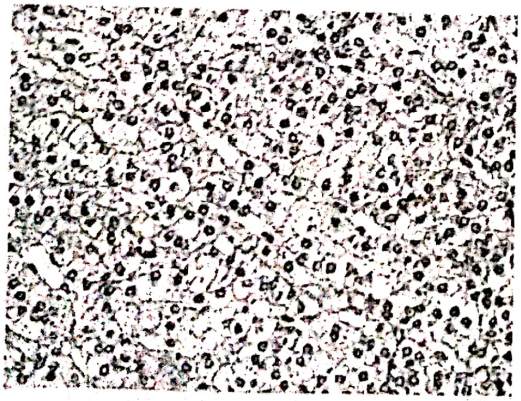


Fig. I.2.28. Suprarenală – zonă fasciculată (HE, x 200)

Organizarea **cordonală fasciculată** implică aranjarea cordoanelor mai mult sau mai puţin paralele între ele, respectând orientarea într-o anumită direcţie; este specifică pentru glanda suprarenală – zona fasciculată (fig. I.2.28).

2.2.3.2. Organizarea foliculară

Acest tip de organizare este caracteristic pentru **glanda tiroidă** (fig. I.2.29). Celulele epiteliale endocrine (denumite şi tireocite), aranjate pe un singur rând, cu polul bazal pe o membrană bazală şi polul apical delimitând un lumen, sunt puternic legate prin joncţiuni. Un astfel de ansamblu structural formează un **folicul tiroidian**, cu o formă aproximativ sferică; foliculul este o cavitate închisă, fără a avea comunicare cu exteriorul său.

În microscopia optică, pe secţiunile histologice, foliculul apare ca o structură rotundă în interiorul căreia se găseşte un lumen ce conţine un material vâscos – coloidul tiroidian.

În raport cu starea de activitate a celulelor endocrine, acestea pot fi mai aplatizate (hipofuncţie), cubice (normofuncţie) sau prismatic înalte (hiperfuncţie).

Uneori, structuri de tip folicular apar şi în lobul intermediar al hipofizei.

2.2.3.3. Organizarea difuză

Organizarea difuză a devenit cunoscută ceva mai târziu, prin evidenţierea unor celule de tip endocrin ce conţin granule de secreţie, prezente izolat sau în mici grupuri printre celulele epiteliale ale tubului digestiv (fig. I.2.30) şi ale căilor respiratorii.

Astfel a apărut conceptul de **sistem endocrin difuz**.

Imunohistochimia a demonstrat că aceste celule sunt sintetizante în primul rând de peptide biogene cu activitate predominant paracrină, implicate în activităţi locale. Majoritatea lor se caracterizează prin capacitatea de a capta precursori ai aminelor pe care îi decarboxilează, de unde şi denumirea de **sistem APUD**. Celulele acestui sistem au mai fost denumite şi celulele sistemului paraneuronal; majoritatea dau reacţie cromafină (de exemplu, celule enterocromafine), unele de tip argirofil, altele, de tip argentafin.

Scanned with OKEN Scanner

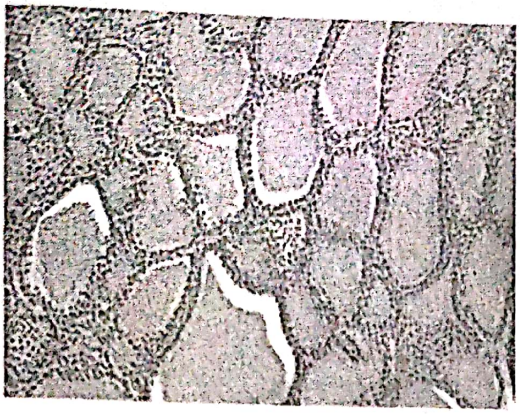


Fig. I.2.29. Tiroidă
– foliculi tiroidieni (HE, x 100)

Fig. I.2.30. Celule enterocromafine
– glandă Lieberkühn (Grimelius, x 400)

Observaţie
Dezvoltarea imunologiei şi a biologiei celulare a condus la dezvoltarea conceptului de secreţie endocrină, prin evidenţierea unei largi varietăţi de **celule neepiteliale** caracterizate prin sinteza şi eliminarea extracelulară a unor molecule-semnal cu proprietăţi de mediatori, numite generic citokine. Dintre aceste substanţe fac parte IL, CSF, IFN, TNF, factorii de creştere şi alţii. Aceste substanţe sunt produse în special de limfocite, macrofage şi fibroblaste.

2.2.4. MECANISME DE REGLARE A ACTIVITĂŢII CELULELOR ENDOCRINE

Unele dintre celulele endocrine sunt stimulate sau inhibate de concentraţia din mediul intern a unor ioni sau a unor metaboliţi – de exemplu, ionii de calciu influenţează celulele paratiroidei, glucoza influenţează celulele producătoare de insulină. Creşterea substanţelor stimulante induce scăderea secreţiei, în timp ce scăderea substanţelor stimulante induce creşterea secreţiei. Această modalitate este denumită **feed-back negativ**.

Activitatea altor celule secretoare este reglată de nivelul unor hormoni din mediul intern, mecanismele fiind de **feed-back negativ** sau, uneori, de **feed-back pozitiv** – de exemplu, ACTH-ul reglează producerea de glucocorticoizi.

O altă modalitate de reglare se realizează prin intermediul unor **produşi de neurosecreţie**, elaboraţi de neuroni secretori hipotalamici – aceştia controlează activitatea celulelor endocrine din adenohipofiză.

De altfel, în ultimele decenii, distincţia între neuroni şi celule endocrine a încetat de a mai fi tranşantă, întrucât s-a constatat că unele celule endocrine produc substanţe de tipul neurotransmiţătorilor (medulosuprarenala), iar unii neuroni secretă peptide de tipul celor produse în unele celule endocrine.

3. MEMBRANA BAZALĂ

Membrana bazală (fig. I.3.1) este o structură histologică specială constituită între ţesutul epitelial şi ţesutul conjunctiv, a cărei prezenţă nu poate fi însă evidenţiată în coloraţia de rutină HE. Denumită şi **complex bazal** datorită aspectului său ultrastructural care traduce o organizare mai complexă, este formată din **trei lamine: lamina lucida, lamina densa** şi **lamina reticularis**. Lamina lucida şi lamina densa formează împreună **lamina bazală**. Lamina bazală este sintetizată de ţesutul epitelial, iar lamina reticularis – de ţesutul conjunctiv.

Lamina lucida este o zonă aparent clară, de 45 nm grosime, în care apar condensări moderate în zonele corespunzătoare hemidesmozomilor. Acestea constau din filamente foarte fine, numite filamente de ancorare, care traversează lamina lucida. Din punct de vedere biochimic, la acest nivel au fost identificate glicoproteine: **laminină, entactină**, alături de **antigenul pemfigoidului bulos, glicoproteina de membrană bazală**,

Scanned with OKEN Scanner

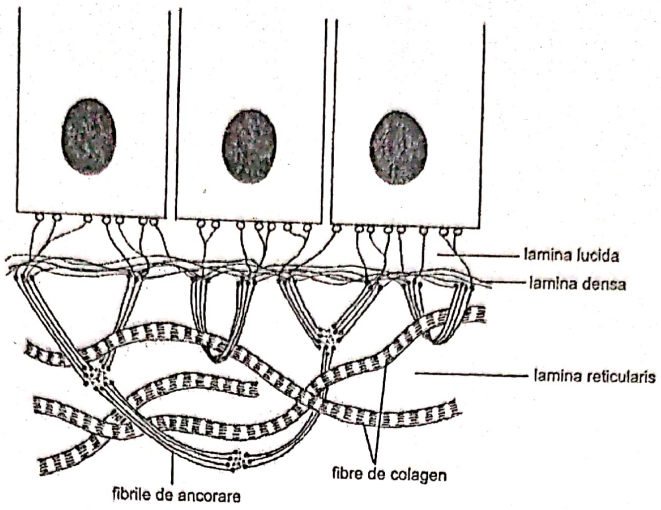


Fig. I.3.1. Membrană bazală – schemă după (Gartner, Hiatt, 1997)

precum şi proteine transmembranare din familia integrinelor care se proiectează din membrana celulară epitelială în lamina bazală.

Lamina densa este un strat de material fin granular sau filamentos, de 50 nm grosime. Din punct de vedere biochimic lamina densa este formată din **laminină** şi **colagen tip IV**, aranjate sub formă de "gard de plasă metalică" şi înconjurate de proteoglicani de tipul **perlecanului**; lanţurile laterale ale heparansulfatului, care se prelungesc din miezul proteic al perlecanului, au capacitatea de a forma polianioni şi de a lega proteinele, limitând trecerea printre ele. Sunt prezente şi componente extrinseci: **fibronectină**, colagen tip V, molecule de adeziune din familia **integrinelor**. În lamina densa mai există inserate anse mici de fibrile bandate fin – **fibrile de ancorare**, formate din colagen tip VII, prin care trec fibrilele de colagen tip I şi III din lamina reticularis. Se realizează astfel, prin această manieră de ancorare, un ataşament flexibil.

Lamina reticularis este formată din colagen tip I şi III. Ea se interpune între membrana bazală şi ţesutul conjunctiv subjacent, grosimea ei variind în raport cu forţele care se exercită la nivel epitelial. Fibrele de colagen tip I şi III fac anse în lamina reticularis. Ele interacţionează şi sunt legate la microfibrilele de **fibrilină** şi la fibrilele de ancorare din lamina densa.

Mai mult, grupările bazice ale fibrilelor de colagen formează legături cu grupările acide ale glicozaminoglicanilor din lamina densa, iar domeniile care leagă colagenul şi domeniile pentru glicozaminoglicani ale fibronectinei facilitează şi mai mult ancorarea laminei bazale de lamina reticularis.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL II

ȚESUTUL CONJUNCTIV

1. COMPONENTELE ȚESUTULUI CONJUNCTIV 51

1.1. MATRICEA EXTRACELULARĂ 52

1.1.1. MATRICEA AMORFĂ 52
1.1.1.1. Glicozaminoglicanii 52
1.1.1.2. Proteoglicanii 53
1.1.1.3. Glicoproteine extracelulare (de structură) 54
1.1.2. MATRICEA FIBRILARĂ 56
1.1.2.1. Fibrele de colagen 56
1.1.2.2. Tipuri de colagen 60
1.1.2.3. Fibrele elastice 62

1.2. CELULELE ȚESUTULUI CONJUNCTIV 64

1.2.1. CELULELE PROPRII 64
1.2.1.1. Celula mezenchimală 64
1.2.1.2. Fibroblastul – fibrocitul 64
1.2.1.3. Adipocitul 66
1.2.2. CELULELE MIGRATE 69
1.2.2.1. Plasmocitul 69
1.2.2.2. Macrofagul 70
1.2.2.3. Mastocitul 75

2. VARIETĂȚI DE ȚESUT CONJUNCTIV 77

2.1. ȚESUTURI CONJUNCTIVE PROPRIU-ZISE 78

2.1.1. ȚESUTUL CONJUNCTIV LAX 78
2.1.2. ȚESUTUL CONJUNCTIV DENS 79
2.1.2.1. Țesutul conjunctiv dens semiordonat 79
2.1.2.2. Țesutul conjunctiv dens ordonat 80
2.1.3. ȚESUTUL CONJUNCTIV RETICULAR 82
2.1.4. ȚESUTUL CONJUNCTIV ELASTIC 82
2.1.5. ȚESUTUL CONJUNCTIV MUCOS (MUCOID) 83

Scanned with OKEN Scanner

2.2. ȚESUTURI CONJUNCTIVE CU PROPRIETĂȚI SPECIALE 83
2.2.1. ȚESUTUL ADIPOS ALB 83
2.2.2. ȚESUTUL ADIPOS BRUN 85
3. ȚESUTUL CARTILAGINOS 85
3.1. CARTILAGIUL HIALIN 86
3.1.1. MATRICEA EXTRACELULARĂ 87
3.1.2. CELULELE ȚESUTULUI CARTILAGINOS HIALIN 88
3.2. CARTILAGIUL ELASTIC 90
3.3. CARTILAGIUL FIBROS – FIBROCARTILAGIUL 91
4. ȚESUTUL OSOS 91
4.1. HISTOARHITECTONICA ȚESUTULUI OSOS 92
4.1.1. ȚESUTUL OSOS COMPACT 93
4.1.2. ȚESUTUL OSOS SPONGIOS 94
4.2. COMPONENTE STRUCTURALE ALE ȚESUTULUI OSOS 95
4.2.1. MATRICEA EXTRACELULARĂ 95
4.2.1.1. Componenta organică 95
4.2.1.2. Componenta anorganică 96
4.2.2. CELULELE ȚESUTULUI OSOS 97
4.2.2.1. Celula osteoprogenă 97
4.2.2.2. Celula bordantă 97
4.2.2.3. Osteoblastul 98
4.2.2.4. Osteocitul 99
4.2.2.5. Osteoclastul 100
4.3. PROCESELE DE OSTEOGENEZĂ ŞI OSTEOLIZĂ 101
4.3.1. OSTEOGENEZA 101
4.3.2. OSTEOLIZA 103
4.3.3. TIPURI DE OSIFICARE ŞI CREŞTEREA OSULUI 105
4.3.3.1. Osificarea intramembranoasă (endoconjunctivă, de membrană) 105
4.3.3.2. Osificarea encondrală 106
4.3.3.3. Creşterea în lungime a osului 107
4.3.3.4. Creşterea în grosime a osului 110
4.3.4. REMANIEREA OSOASĂ 111
4.3.5. REPARAREA OSOASĂ 113
4.4. HISTOFIZIOLOGIA ȚESUTULUI OSOS 115
4.5. ARTICULAȚIILE 117

Scanned with OKEN Scanner

Denumirea de **ţesut conjunctiv** s-a datorat iniţial, în histologia clasică, funcţiei principale cunoscute la momentul respectiv şi anume realizarea de conexiuni cu alte ţesuturi. Ulterior, cercetări aprofundate asupra ţesutului conjunctiv au condus, în mod progresiv, la descoperirea altor funcţii cu deosebită importanţă în histofiziologia organelor, aparatelor, sistemelor şi a întregului organism. Astfel, termenul de ţesut conjunctiv, în sensul de ţesut de conexiune, este limitat, deoarece el nu reflectă adevărata lui complexitate morfo-funcţională.

Din punct de vedere strict histologic, în componenţa ţesutului conjunctiv se găsesc: (*i*) **matricea extracelulară**, alcătuită, la rândul ei, dintr-o **componentă amorfă** şi o **componentă fibrilară** (fibrele ţesutului conjunctiv) şi (*ii*) **celulele**, în cadrul cărora se pot distinge **celule proprii** sau **fixe** şi **celule migrate** sau **libere**.

Ţesutul conjunctiv poate fi astfel definit printr-o serie de caracteristici generale morfo-funcţionale: (1) originea mezenchimatoasă (mezo- şi ectomezenchim), (2) producerea unei mari cantităţi de macromolecule extracelulare ce alcătuiesc o matrice complexă, (3) structurarea unora dintre macromolecule sub formă de fibre, (4) dispersarea celulelor în matrice şi, în consecinţă, lipsa joncţiunilor intercelulare, (5) adeziunea celulelor cu matricea extracelulară, rezultând o interacţiune celule-matrice. Acest ţesut cuprinde multiple **varietăţi tisulare**, distincte sub raportul populaţiei celulare şi al materialului extracelular.

Pe baza caracteristicilor menţionate anterior, au fost concepute diverse clasificări pentru varietăţile de ţesut conjunctiv, luându-se în considerare elementele celulare, raportul între componente, caracteristicile matricei extracelulare şi funcţionalitatea. Conform unei clasificări larg utilizate, în special datorită caracterului didactic, putem distinge următoarele tipuri: **ţesut conjunctiv lax**, **ţesut conjunctiv dens**, **ţesut conjunctiv cu proprietăţi speciale** şi **ţesut conjunctiv specializat**.

> **Observaţie**
> Stevens şi Lowe (1993) propun, pentru varietăţile de ţesut conjunctiv implicate în organizarea şi menţinerea structurii componentelor întregului organism, utilizarea denumirii de **ţesut de susţinere**, echivalentul celulelor conjunctive fiind celulele de susţinere. Deşi această concepţie în parte este justificată, în histologia modernă se menţine, din motive didactice, termenul clasic de ţesut conjunctiv.

Studii experimentale recente au demonstrat că între ţesutul conjunctiv şi ţesutul epitelial există importante interrelaţii. Astfel, matricea extracelulară induce, în mare măsură, polarizarea şi organizarea citoscheletului celulelor epiteliale, unele funcţii metabolice, precum şi ancorarea polului bazal al acestora la ţesutul conjunctiv.

Histogenetic, ţesutul conjunctiv are origine în **mezenchimul embrionar**, ale cărui celule, prin diferenţiere şi maturare, vor da naştere celulelor proprii ale ţesutului conjunctiv, producătoare ale matricei extracelulare. Trebuie luat în considerare însă şi faptul că mezenchimul embrionar al extremităţii cefalice se formează, în cea mai mare parte, pe seama celulelor derivate din crestele neurale. De aceea, se poate vorbi despre un **mezomezenchim** şi un **ectomezenchim**, ambele aflându-se la originea ţesutului conjunctiv. Varietăţile de ţesut conjunctiv astfel apărute au un predominant caracter de conexiune şi susţinere. Totuşi, în cursul dezvoltării embrionare, ca şi pe parcursul existenţei unui organism matur, în ţesutul conjunctiv migrează o serie de celule care se stabilesc aici pentru perioade variate de timp. Varietăţile de ţesut conjunctiv care conţin o populaţie importantă de celule migrate funcţionează în principal în cadrul proceselor de apărare specifică şi nespecifică a organismului.

1. COMPONENTELE ŢESUTULUI CONJUNCTIV

Ţesutul conjunctiv este format dintr-o matrice extracelulară, care include o matrice amorfă şi fibre specifice, precum şi dintr-un număr important de celule. Prezentăm, în continuare, elementele esenţiale, histologice şi histofiziologice, ale fiecărei componente în parte.

Scanned with OKEN Scanner

1.1. MATRICEA EXTRACELULARĂ

Matricea extracelulară este rezultatul activităţii de sinteză a celulelor proprii ţesutului conjunctiv. Ea se află într-un proces permanent de reînnoire, prin producerea şi degradarea de molecule constitutive, fenomene care, în condiţii fiziologice, sunt menţinute într-un echilibru perfect.

Matricea extracelulară este constituită, după modalitatea fizico-chimică de organizare, din **matricea (substanţa) amorfă** şi **matricea fibrilară** (organizată sub formă de **fibre**).

1.1.1. MATRICEA AMORFĂ

Matricea amorfă, numită şi **substanţă fundamentală** sau **matrice nefibrilară**, prezentă *in vivo* ca un material translucid, este un gel înalt hidratat, alcătuit dintr-un sistem coloidal dispersat într-o fază apoasă. Sistemul coloidal este constituit dintr-o serie de **macromolecule**, reprezentate de **glicozaminoglicani, proteoglicani** şi **glicoproteine de adeziune**.

Pe preparatele histologice de rutină matricea amorfă se pierde în cea mai mare parte în cursul tehnicilor de pregătire a secţiunilor. În anumite condiţii tehnice (secţiuni păstrate prin uscare la gheaţă sau secţiuni congelate) mare parte din matrice poate fi conservată şi evidenţiată prin tehnica PAS (datorită conţinutului ridicat în molecule glucidice) sau prin utilizarea unor derivaţi ai anilinei – de exemplu, albastru de toluidină, albastru alcian (datorită prezenţei glicozaminoglicanilor, cu grade diferite de sulfatare). În microscopia electronică apare relativ amorfă, cu densitate electronică moderată şi aspect fin granular, fiind prezente mici structuri filamentoase.

Glicozaminoglicanii, proteoglicanii şi glicoproteinele de adeziune realizează interacţiuni între ele.

1.1.1.1. GLICOZAMINOGLICANII

Termenul de glicozaminoglicani înlocuieşte în prezent vechiul termen de mucopolizaharide. Pe baza analizei chimice s-a demonstrat că majoritatea moleculelor prezente în matricea amorfă sunt **glicozaminoglicanii**, polimeri lineari, formaţi din subunităţi dizaharidice repetitive. Într-o unitate dizaharidică există întotdeauna o hexozamină (N-acetil-glucozamina/galactozamina) şi un acid uronic (glucuronic/ioduronic).

Glicozaminoglicanii sunt de **două tipuri**: **nesulfataţi** (**acid hialuronic**) şi **sulfataţi** (**keratansulfat, heparansulfat, condroitin-4-sulfat, condroitin-6-sulfat, dermatansulfat**). Au greutăţi moleculare şi dimensiuni variabile, în raport cu numărul unităţilor dizaharidice (de la zeci la sute) şi prezintă unele proprietăţi importante:

– 1 încărcare electrică negativă, datorată frecventei sulfatări (SO^{3-}) a hexozaminelor şi a prezenţei grupării carboxil (COO^-); se formează astfel macromolecule polianionice;
– 2 hidrofilia, rezultat al imposibilităţii de repliere a moleculelor ţinute la distanţă de forţele electrostatice; astfel, glicozaminoglicanii păstrează o conformaţie destinsă (nu se compactează), favorabilă ataşării moleculelor de apă;
– 3 reţenţie importantă de ioni pozitivi (de exemplu, ionii de sodiu) care menţin arhitectura tisulară datorită turgescenţei rezultate; sunt prevenite astfel deformările prin forţe mecanice;
– 4 formarea de proteoglicani, pe seama glicozaminoglicanilor sulfataţi, care stabilesc legături covalente cu molecule polipeptidice sau proteice având structură lineară; proteoglicanii sunt macromolecule capabile de a menţine largi spaţii de hidratare în matricea amorfă, această organizare facilitând o difuziune selectivă pentru diferite molecule.

Acidul hialuronic este o macromoleculă imensă ce conţine până la 25.000 de unităţi dizaharidice (N-acetil-glucozamină şi acid glucuronic), organizată în lanţuri cu lungime de 2,5 μm şi diametru de 40 nm; greutatea moleculară atinge 1.000 kDa. În soluţie apoasă, realizează un mediu de mare vâscozitate, gelatinos, dând consistenţa caracteristică matricei amorfe. Organizarea moleculară permite difuziunea metaboliţilor dizolvaţi în apă, dar reprezintă o barieră biologică pentru macromolecule sau elemente particulate mai mari, cum ar fi unele bacterii. Difuzibilitatea creşte în condiţiile depolimerizării acidului hialuronic. Astfel, unele microorganisme (bacterii)

Scanned with OKEN Scanner

fiind producătoare de hialuronidază (enzimă de tipul depolimerazelor) sunt extrem de invazive la nivelul ţesutului conjunctiv.

Glicozaminoglicanii sulfataţi formează lanţuri mai scurte şi mai puţin hidratate, având greutatea moleculară în jur de 30 kDa. Datorită acestor caracteristici, ei conferă o mai mare consistenţă substanţei fundamentale – situaţie prezentă la nivelul cartilagiului, corneei.

Distribuţia variată a glicozaminoglicanilor în diferite zone ale matricei conjunctive este probabil legată de necesităţile locale şi caracteristicile procesului de difuziune (acestea din urmă fiind determinate de dimensiunile spaţiilor intermoleculare şi de încărcarea electrică). Lichidele care conţin gaze (oxigen, bioxid de carbon) şi material nutritiv dizolvat circulă cu uşurinţă prin spaţiile intermoleculare ale matricei, realizându-se astfel schimburile între sângele din capilare şi celule.

1.1.1.2. PROTEOGLICANII

Glicozaminoglicanii sulfataţi sunt uzual legaţi covalent cu molecule proteice pentru a forma **proteoglicanii**.

Miezul proteic al proteoglicanilor este sintetizat în RER al fibroblastelor, iar grupările de glicozaminoglicani sunt ataşate covalent de elementele proteice în aparatul Golgi fibroblastic, unde, de asemenea, are loc şi sulfatarea şi rearanjarea diferitelor grupări în jurul atomilor de carbon ai unităţilor zaharidice.

Aspectul proteoglicanilor este comparat cu o perie în care miezul proteic este tija, iar glicozaminoglicanii orientaţi lateral, tridimensional, sunt ţepii periei (fig. II.1.1). Acidul hialuronic nu formează legături covalente cu molecule proteice, pentru a forma proteoglicani. În schimb, prin intermediul unor molecule speciale de legare, proteoglicanii deja formaţi se pot lega indirect de acidul hialuronic, formând macromolecule gigante, numite **proteoglicani agregaţi – aggrecan compus**. O astfel de macromoleculă, specifică pentru cartilagiu, poate atinge până la 4 μm lungime şi un diametru de până la 600 nm. Încărcarea electrică negativă importantă permite ataşarea de mari cantităţi de apă, astfel încât proteoglicanii agregaţi îşi măresc volumul de câteva zeci de ori. Este de menţionat şi faptul că proteoglicanii simpli şi proteoglicanii agregaţi pot stabili legături tranzitorii cu unele citokine.

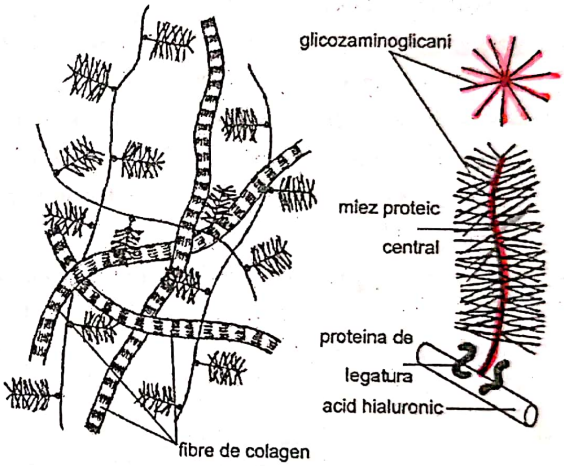


Fig. II.1.1. Proteoglicani – organizare structurală şi dispunere în matricea amorfă a ţesutului conjunctiv – schemă după (Ross, Kaye, Pawlina, 2003)

Tabel II.1. Elemente caracteristice pentru structura glicozaminoglicanilor – adaptare după (Gartner, Hiatt, 1997)

Glicozaminoglicani	Greutate moleculară (Da)	Unităţi dizaharidice repetitive	Hexozamine sulfatate	Legătură covalentă cu proteine
Acid hialuronic	10^7-10^8	acid glucuronic, N-acetil-glucozamină	absente	absentă
Keratansulfat	10.000-30.000	galactoză, N-acetil-glucozamină	N-acetil-glucozamină	prezentă
Heparansulfat	15.000-20.000	acid glucuronic (acid ioduronic), N-acetil-glucozamină	N-acetil-galactozamină	prezentă
Condroitin-4-sulfat	10.000-30.000	acid glucuronic, N-acetil-galactozamină	N-acetil-galactozamină	prezentă
Condroitin-6-sulfat	10.000-30.000	acid glucuronic, N-acetil-galactozamină	N-acetil-galactozamină	prezentă
Dermatansulfat	10.000-30.000	acid glucuronic (acid ioduronic), N-acetil-galactozamină	N-acetil-galactozamină	prezentă

Scanned with OKEN Scanner

Proteoglicanii sunt clasificaţi actualmente în două categorii: **extracelulari** şi **asociaţi suprafeţei celulare**. Câţiva din cei mai frecvent întâlniţi proteoglicani sunt:

- **decorinul** – conţine un lanţ de dermatansulfat, stabileşte legături cu colagenul şi fibronectina; poate fi observat "decorând" fibrilele de colagen;
- **sindecanul** – miezul proteic se leagă de un lanţ de condroitinsulfat şi unul de heparansulfat; ataşat membranei celulare, prezintă trei domenii: intracelular, legat la filamentele de actină din citoschelet, transmembranar şi extracelular, care leagă colagen, molecule de fibronectină şi tenascină, permiţând cuplarea cu elementele macromoleculare ale matricei extracelulare; funcţionează ca şi coreceptor, legând FGF şi prezentându-l receptorilor membranari pentru FGF;
- **versicanul** – la miezul proteic se ataşează 12 lanţuri de condroitinsulfat; are capacitate similară de a lega glicoproteine de suprafaţă celulară la matricea extracelulară, prezentând domenii de recunoaştere pentru lectine, acid hialuronic, EGF;
- **fibromodulina** – la miezul proteic se ataşează un lanţ de condroitinsulfat şi unul de dermatansulfat;
- **biglicanul** – la miezul proteic se ataşează două lanţuri de dermatansulfat;
- **perlecanul** – format dintr-un miez proteic la care se ataşează un lanţ de heparansulfat, conţinând un număr de domenii globuloase, motiv pentru care este comparat cu un colier de perle; prezent în membrana bazală, se leagă de laminină şi fibronectină, susţinând ancorarea fibroblastelor la matricea extracelulară;
- **CD44** – format dintr-un miez proteic la care se ataşează un lanţ de condroitinsulfat; funcţionează ca receptor pentru acidul hialuronic integrat în membrana plasmatică; leagă colagenul, moleculele de fibronectină şi laminină.

Ocupând un volum important în matricea amorfă, proteoglicanii asigură o difuziune variabilă şi selectivă, o osmolaritate corespunzătoare şi au capacitatea de a se opune la forţele de compresiune externe. Prin structura lor încetinesc mişcarea microorganismelor sau a celulelor migrate şi, în asociere cu membranele bazale, formează filtre moleculare (cu pori de dimensiuni diferite şi cu distribuţie variată de sarcină electrică) care facilitează selecţia macromoleculelor circulante. Prin prezenţa situsurilor de legare pentru anumite molecule semnal (de exemplu, TGF-β), proteoglicanii au abilitatea fie de a întârzia sau de a împiedica deplasarea acestor molecule la locul de acţiune, obstrucţionându-le activitatea, fie de a le concentra într-un anumit teritoriu, accentuând astfel rolul lor.

1.1.1.3. GLICOPROTEINE EXTRACELULARE (DE STRUCTURĂ)

MEC – matrice extracelulară

Glicoproteinele extracelulare constituie o categorie de molecule de natură glicoproteică, cu multiple funcţii în edificarea şi menţinerea organizării moleculare a matricei extracelulare şi în stabilirea de corelaţii între aceasta şi celule. Din acest motiv au mai fost denumite şi glicoproteine de adeziune. Ele mediază capacitatea celulelor de a adera la componentele matricei prin prezenţa domeniilor de recunoaştere, caracterizate printr-o secvenţă de aminoacizi. Cel puţin un domeniu de recunoaştere se leagă de proteinele de suprafaţă celulară din familia integrinelor, un alt domeniu, de fibrele de colagen şi un altul, de proteoglicani. Un alt rol al acestor glicoproteine este de a interveni în creşterea şi maturarea celulelor şi în migrarea acestora.

Unele dintre aceste molecule, datorită organizării lor spaţiale, realizează structuri de tip fibrilar care, însă, nu pot fi vizualizate în microscopia optică; ele au fost identificate prin tehnici performante de microscopie electronică.

Cele mai întâlnite glicoproteine de adeziune sunt: **fibronectina**, **laminina**, **entactina** şi **fibrilina**, **tenascina** şi **trombospondina**.

• Fibronectina

Fibronectina, glicoproteină fibrilară multifuncţională, există sub **trei forme** principale: forma **plasmatică circulantă**, forma **tranzitoriu ataşată** pe suprafeţe celulare şi forma **insolubilă**, proprie matricei extracelulare.

Fibronectina **proprie matricei extracelulare** este sintetizată în special de fibroblaste, dar poate

Scanned with OKEN Scanner

fi produsă şi de alte celule de origine mezenchimală, ca şi de unele epitelii. Ea este un dimer, formată din două subunităţi polipeptidice cu lungime de 60-70 nm şi greutate moleculară de 220 kDa fiecare, legate una de alta la capătul carboxiterminal prin punţi disulfidice, care se pot deschide sau închide.

Structural prezintă trei domenii plisate (tip I, II, III) conectate între ele prin regiuni scurte, neplisate; fiecare domeniu funcţional constă dintr-una sau mai multe unităţi repetitive, care au rol de situsuri de legătură. Are un aspect de "V", fiecare braţ conţinând astfel situsuri de legătură cu diferite componente extracelulare (colagen, heparansulfat, heparină, acid hialuronic) şi cu unele integrine, pentru care există o regiune specifică de cuplare, constituită dintr-o secvenţă de trei reziduuri: arginină, glicină, asparagină (secvenţa RGD, caracteristică mai multor glicoproteine).

Deoarece integrinele sunt ancorate, la rândul lor, de microfilamentele citoplasmatice (prin mai multe proteine intermediare – vinculina şi talina), fibronectina realizează astfel o punte între matricea extracelulară şi citoschelet.

Fibronectina are un rol important şi în dezvoltarea şi organizarea ţesutului conjunctiv, în orientarea fibrilelor de colagen şi în migrarea celulelor de-a lungul acestora. Unele modificări ale fibronectinei au fost menţionate în procesele tumorale, motiv pentru care se consideră că are rol în fenomenul de metastazare.

Fibronectina plasmatică are o structură similară. Ea este sintetizată de celulele hepatice şi celulele endoteliale; prezintă domenii de afinitate pentru fibrină, având astfel rol în coagulare. Cea de a treia formă există ataşată de membranele celulare, sub formă de **fibronectină de suprafaţă celulară**.

- **2 Laminina**

Laminina este o glicoproteină de 950 kDa, formată din trei lanţuri polipeptidice (A, B_1 şi B_2 sau α, β şi γ), menţinute în poziţie prin punţi disulfidice şi realizând o structură în cruce. De-a lungul lanţurilor apar domenii globulare, despărţite de domenii lineare. Prezintă situsuri de legare pentru heparansulfat (la extremităţile lanţurilor B), colagen tip IV (pe lanţul A), entactină şi membranele celulare (pe lanţul A).

Prezentă în matricea extracelulară, laminina este însă un component major al membranei bazale unde, împreună cu colagenul IV, formează edificiul molecular principal al membranei bazale. Acest tip este cunoscut ca **laminina 1.**

> **Observaţie**
> În membrana bazală a fibrei musculare scheletice a fost descrisă **laminina 2** (**merozina**). Existenţa unei distrofii musculare congenitale autozomale, prin deficienţă de merozină, a dus la concluzia că acest tip de laminină joacă rol important în funcţia musculaturii scheletale. Acest tip prezintă domenii de afinitate pentru heparansulfat. **Lamininele 5, 6, şi 7** sunt recunoscute de către integrine specifice celulelor epiteliale şi joacă rol important în adeziunea acestora la membrana bazală. Date experimentale obţinute pe culturi celulare au demonstrat că laminina este unul dintre factorii extracelulari cu rol în inducţia şi menţinerea structurii şi funcţiei ţesuturilor epiteliale.

- **3 Entactina**

Entactina (nidogenul) este o altă glicoproteină sulfatată. Ea se leagă de laminină (acolo unde cele trei lanţuri polipeptidice se întâlnesc unele cu altele) şi de colagenul de tip IV, facilitând legarea lamininei la reţeaua de colagen.

- **4 Fibrilina** este prezentă în cantitate foarte mică.

- **5 Tenascina**

Tenascina (citotactina), moleculă parţial asemănătoare cu fibronectina, este prezentă în special în matricea extracelulară în curs de dezvoltare, unde unele celule tind să adere la tenascină, altele, dimpotrivă, să se distanţeze. Recent s-a constatat că tenascina stimulează sinteza şi secreţia unor proteaze în celulele cu care vine în contact, contribuind astfel la permanenta distrugere şi refacere a matricei extracelulare.

- **6 Trombospondina**

Trombospondina, glicoproteină cu o greutate moleculară de 450 kDa, reprezintă un produs al plachetelor activate eliminat în cursul procesului

Scanned with OKEN Scanner

de coagulare. Prezintă domenii de afinitate faţă de colagen, fibronectină şi heparină. Odată secretată, se leagă de suprafaţa acestora (probabil prin integrine) şi le fixează la componentele matricei extracelulare pe care le recunosc. Este sintetizată, de asemenea, de fibroblaste, endotelii şi fibre musculare netede. Imunofluorescenţa permite evidenţierea ei în ţesutul conjunctiv şi în ţesutul muscular.

1.1.2. MATRICEA FIBRILARĂ

În ţesutul conjunctiv o parte din moleculele extracelulare au o organizare particulară, ce conduce la structurarea **matricei fibrilare** (fibrele ţesutului conjunctiv). Din punct de vedere morfologic şi după proprietăţile tinctoriale au fost descrise **trei tipuri de fibre**: de **colagen**, **reticulare** şi **elastice**.

Analizate din punct de vedere chimic, cele trei tipuri de fibre rezultă din organizarea a două molecule diferite: (*i*) **colagenul**, prezent în fibrele de colagen şi în fibrele reticulare şi (*ii*) **elastina**, prezentă în fibrele elastice.

1.1.2.1. FIBRELE DE COLAGEN

Colagenul, în ansamblu, reprezintă de fapt o **familie de scleroproteine** dure, inelastice, fibrilare, de natură glicoproteică. Multiplele tipuri de colagen existente (peste 15) constituie aproximativ 20% din proteinele prezente în organism.

Fibrele de colagen se întâlnesc, în cantităţi diferite, în toate varietăţile de ţesut conjunctiv, conferind, acolo unde se găsesc în cantităţi mari, o coloraţie alb-sidefie – de unde şi denumirea de fibre albe.

- **Proprietăţi fizico-chimice**

Sunt rezistente, inextensibile, dar flexibile, putând suporta o forţă de întindere importantă, mai mare decât cea a oţelului inoxidabil, la un diametru comparabil. Molecula de colagen este rezistentă faţă de agenţi chimici şi solubilă în soluţii saline la fierbere. Prin fierbere, colagenul generează gelatina. Ea poate fi hidrolizată prin enzime proteolitice (de exemplu, colagenaza). Tratate cu săruri ale acidului tanic, fibrele devin mai rezistente (fenomen ce stă la baza tăbăcirii pieilor de animale).

- **Aspecte în microscopie optică**

Pe secţiunile histologice fibrele de colagen apar organizate în mănunchiuri cu diametre de 0,5-10 μm şi de lungime nedefinită (fig. II.1.2, fig. II.1.3). Sunt acidofile (greu de identificat, datorită colorării apropiate de cea a matricei extracelulare amorfe şi, respectiv, a fibrelor musculare netede). Au afinitate specială faţă de fuxina acidă (se colorează în roşu), faţă de derivaţi ai anilinei (se colorează în albastru), faţă de verdele lumină (se colorează în verde). În practică, utilizarea acestor coloranţi se realizează prin tehnicile: van Gieson, tricrom Mallory şi tricrom Masson.

În lumina polarizată fibrele sunt birefringente, fapt ce indică existenţa unor subunităţi submicroscopice, orientate paralel în axul lung al fibrei. Fibrele de colagen nu se ramifică şi nu se anastomozează. Frecvent se observă trecerea unor fibre dintr-un mănunchi în altul. Orientarea lor variază în raport cu varietatea de ţesut conjunctiv. În general însă prezintă un traiect ondulat, mai ales în situaţiile în care nu sunt supuse unor forţe de extensie.

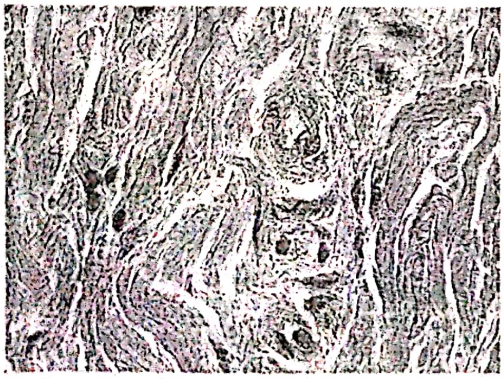


Fig. II.1.2. Fibre de colagen organizate în mănunchiuri – derm (Szekely, x 400)

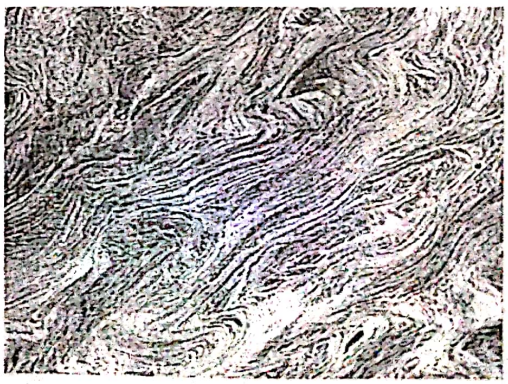


Fig. II.1.3. Fibre de colagen cu traiect ondulat – glandă mamară (HE, x 400)

Scanned with OKEN Scanner

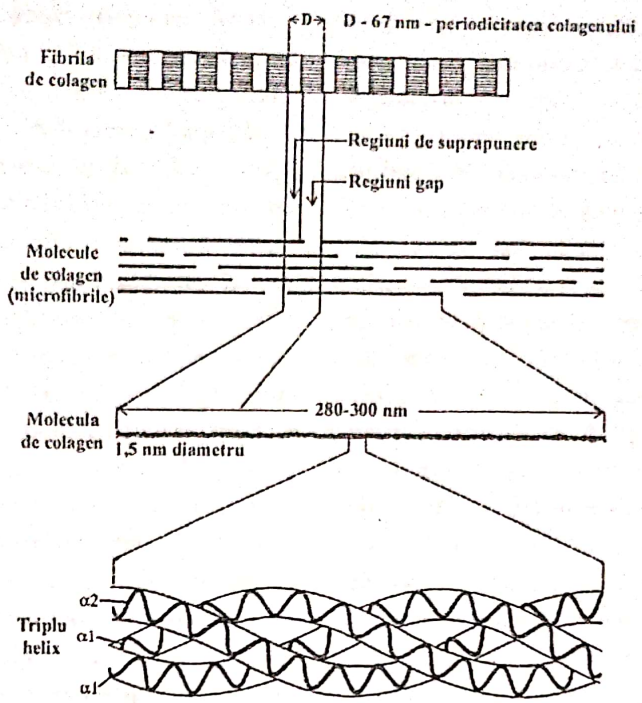


Fig. II.1.4. Fibră de colagen – ultrastructură, organizare moleculară – schemă după (Ross, Romrell, Kaye, 1995)

- **Aspecte în microscopie electronică**

Microscopia electronică a evidenţiat existenţa unor **fibrile** de 20-100 nm, cu un aranjament paralel. Ele au fost numite unităţi fibrilare şi aranjamentul lor explică birefringenţa. O fibrilă apare electronomicroscopic, în secţiune transversală, ca o structură aproximativ cilindrică, iar în secţiune longitudinală prezintă o periodicitate axială formată dintr-o alternanţă de zone (benzi) electron-dense şi electron-clare, ce se repetă în mod ordonat la o distanţă de 67 nm (fig. II.1.4). Periodicitatea axială apare şi mai evidentă la microscopia electronică, pe preparate tratate cu săruri de metale grele.

- **Structură şi organizare moleculară**

Unitatea fibrilară este rezultatul polimerizării moleculelor de colagen (numit şi tropocolagen). Astfel, fiecare fibrilă este constituită dintr-o asamblare extrem de bine organizată de 5 subunităţi de molecule, fiecare cu dimensiuni de 280-300 nm lungime şi 1,5 nm diametru.

Moleculele de tropocolagen/colagen sunt compuse din trei lanţuri helicoidale polipeptidice, cu o configuraţie pe stânga, numite **lanţuri α**, care formează un **triplu helix** (fig. II.1.4). Fiecare lanţ α are o greutate de 100 kDa şi este codat separat de un ARN mesager. Triplu helixul rezultat prezintă o împletitură spre dreapta, spirele fiind situate la o distanţă de 9 nm.

Fiecare lanţ α este format dintr-o succesiune de unităţi alcătuite din trei aminoacizi, de-a lungul unui lanţ existând 338 de triplete repetitive (în total, aproximativ 1.000 de aminoacizi). Fiecare al treilea aminoacid este glicină, iar majoritatea aminoacizilor este compusă din prolină, hidroxiprolină şi hidroxilizină. Prezenţa hidroxiprolinei este specifică pentru colagen; aici acest aminoacid este mult mai bine reprezentat, comparativ cu elastina.

Organizarea în spirală se datorează configuraţiei spaţiale a glicinei, care realizează un unghi constant şi, prin dimensiunea sa mică, permite strânsa asociere a celor trei lanţuri α. În cursul sintezei lanţurilor α, prolina şi lizina vor suferi un proces de hidrolizare posttranslaţională. Procesul de hidrolizare este important, deoarece grupările hidroxil facilitează adiţionarea de resturi glucidice şi, prin aceasta, asigură o bună coeziune între moleculele de colagen, menţinând cele trei lanţuri α împreună. Între reziduurile de lizină şi

Scanned with OKEN Scanner

hidroxilizină ale moleculelor de tropocolagen adiacente, prin intervenţia lizil-hidroxilazei, este favorizată stabilirea de legături covalente încrucişate. Ulterior, aranjamentul fibrilar este consolidat prin alte legături covalente încrucişate între macromoleculele de colagen individuale.

În formarea de fibrile, moleculele de colagen (denumite şi microfibrile) se asamblează spontan în direcţii precise şi în manieră cap-coadă, într-un model regulat, care include serii ordonate de 5 unităţi microfibrilare (fig. II.1.4). Cele 5 unităţi microfibrilare sunt paralele între ele, dar dispuse într-un aranjament cu aspect de "scară", datorat unei deplasări laterale constante (cu o pătrime de moleculă – 67 nm) a fiecărei unităţi faţă de celelalte. Spaţiile dintre capetele şi cozile moleculelor succesive dintr-un singur şir se aliniază ca regiuni gap, lacunare sau libere, repetitive; spaţiul dintre coada unei molecule (capătul aminoterminal) şi capul următoarei (capătul hidroxiterminal) este de 35 nm. Această aliniere ar putea fi datorată porţiunii restante a capătului aminoterminal. Concomitent, suprapunerile capetelor şi cozilor din şirurile vecine (suprajacente, subjacente) sunt, de asemenea, într-o alternanţă unele cu altele, formând regiunile de suprapunere. Odată aliniate, microfibrilele pierd complet, sub acţiunea unei procolagen-peptidaze, porţiunea restantă a capătului aminoterminal.

Se structurează astfel **fibrile** care prezintă o bandare secvenţială la 67 nm (reprezentativă pentru anumite tipuri de colagen – I, II, III, V, VII). Această bandare este responsabilă de periodicitatea colagenului, care traduce alternanţa dintre regiunile gap/libere şi, respectiv, regiunile de suprapunere. Astfel, moleculele adiacente (din şiruri diferite) prezintă o deplasare, unele faţă de altele, cu 67 nm, iar între moleculele succesive (din acelaşi şir) există o distanţă de 35 nm. (Datele existente în literatura de specialitate situează periodicitatea colagenului între 64 şi, respectiv, 68 nm, după diferiţi autori.)

- **Biosinteza colagenului**

Celulele implicate în biosinteza colagenului sunt în principal **fibroblastele**; proprietăţi similare de sinteză pot prezenta însă şi fibrele musculare netede, precum şi unele celule epiteliale.

Sunt descrise două etape: **intracelulară** (sinteza propriu-zisă) şi **extracelulară** (asamblarea moleculelor de colagen şi fibrilogeneza).

❒ **Etapa intracelulară**

Colagenul fiind o glicoproteină, procesul se desfăşoară după tiparul **sintezei proteice.**

Ca urmare a captării aminoacizilor precursori (glicină, prolină, lizină şi alţi aminoacizi), sinteza începe la nivelul ribozomilor ataşaţi RER. Procesul de sinteză (translaţie) este direcţionat prin informaţia furnizată de ARN-ul mesager, pentru asamblarea lanţurilor polipeptidice şi a polipeptidului semnal.

Iniţial, în ribozomi se elaborează lanţuri separate de preprocolagen – lanţuri polipeptidice pro-α. Aceste lanţuri posedă secvenţe suplimentare de aminoacizi, nonhelicoidale şi globuloase, numite propeptide, localizate la extremităţile amino şi carboxiterminale şi stabilizate prin grupări bisulfidice.

Propeptidul aminoterminal are 15 nm şi este în continuitatea triplului helix. Aici, peptidele au o organizare spaţială sinuoasă, datorită prezenţei de punţi disulfidice.

Propeptidul carboxiterminal are 10 nm, cele trei lanţuri fiind mai distanţate între ele, cu o orientare de asemenea sinuoasă, datorită punţilor disulfidice.

Odată sintetizată, o **moleculă de preprocolagen** este descărcată în cisternele RER, unde lanţurile polipeptidice sunt modificate posttranslaţional:

- se elimină secvenţa-semnal care orientează molecula spre cisternă, prin clivaj;
- parte din reziduurile de prolină şi lizină sunt hidroxilate (prin participarea prolil-hidroxilazei şi lizil-hidroxilazei), rezultând hidroxiprolină şi hidroxilizină; polipeptidele sunt încă în conformaţie nonhelicoidală; prezenţa vitaminei C este obligatorie pentru funcţionarea celor două hidroxilaze; carenţa acestei vitamine împiedică hidroxilarea şi, implicit, consolidarea lanţurilor α între ele, rezultatul fiind un colagen insuficient de rezistent, caracteristic hipovitaminozei C;
- glicozilarea (prin intervenţia glucozil-transferazei şi galactolizil-transferazei) anumitor reziduuri de hidroxilizină şi adăugarea de N-zaharide la cele două extremităţi.

Scanned with OKEN Scanner

Trei molecule de preprocolagen (trei lanţuri pro-α) se aliniază între ele prin dezvoltarea legăturilor bisulfidice la extremităţile carboxiterminale şi, ulterior, se asamblează, dispunându-se într-o manieră helicoidală strânsă (triplu helix). Se formează astfel o **moleculă de procolagen**. Rigurozitatea existentă în alinierea moleculară este datorată propeptidelor, care, datorită legăturilor bisulfidice de la capătul carboxiterminal, nu se înfăşoară una în jurul celeilalte; ele conferă moleculei de procolagen un aspect de funie strâns împletită, cu margini franjurate, zdrenţuite. Propeptidele au proprietatea de a menţine individualitatea moleculelor de procolagen, împiedicând astfel agregarea lor spontană, intracelulară, în fibre de colagen. De asemenea, se formează legături de hidrogen în interiorul lanţurilor şi între lanţuri, care influenţează forma moleculei şi stabilizează interacţiunile dintre polipeptide.

Moleculele de procolagen părăsesc RER prin vezicule de transport şi ajung la nivelul aparatului Golgi, unde are loc o nouă transformare de tip glicozilare, prin adăugarea de oligozaharide la capătul carboxiterminal. Astfel, formarea moleculei de procolagen are loc la nivelul RER, dar se finalizează în aparatul Golgi. Vacuolele golgiene vor conţine astfel numeroase molecule de procolagen, separate între ele, fără tendinţă de organizare fibrilară.

Moleculele de procolagen, modificate şi definitivate, sunt aliniate şi împachetate ordonat în reţeaua transgolgiană şi eliberate rapid extracelular, prin exocitoză. Pentru aceasta, are loc o activare a elementelor de citoschelet (microtubuli formaţi pe seama centriolilor şi filamente contractile de actină) care sunt implicate în mobilizarea vacuolelor golgiene (veziculelor secretoare) dinspre complexul Golgi spre suprafaţa celulei. Astfel, exocitoza este asistată de microtubuli şi microfilamente.

Formarea şi eliminarea moleculei de procolagen durează între 35-60 minute, intervalul fiind numit timp de tranzit.

Se sintetizează, de obicei, mai multe lanţuri polipeptidice decât este necesar, excesul fiind distrus prin intermediul lizozomilor celulari, sub acţiunea catepsinei B, care acţionează la un pH acid.

❒ **Etapa extracelulară (fibrilogeneza)**

Moleculele de procolagen, odată secretate în cantitate suficientă şi masiv concentrate, se vor asambla sub forma fibrilei de colagen, tipic bandate. Modalitatea exactă de desfăşurare a acestui proces este încă incertă.

În momentul **exocitozei** are loc o **clivare** a moleculei de procolagen, sub acţiunea procolagen-peptidazei. Această enzimă elimină propeptidele (elongaţiile) amino şi carboxiterminale. Capătul carboxiterminal este eliminat complet, iar capătul aminoterminal – numai parţial. Clivarea are loc într-un punct precis determinat, enzima acţionând în puncte fixe, la zona de joncţiune între triplul helix şi domeniile globulare. Ca urmare a eliminării celor două extensii rezultă o moleculă mai scurtă, numită **moleculă de colagen** (sau tropocolagen).

Observaţie

Dacă prin defect de sinteză, în zonele respective un singur aminoacid este înlocuit cu altul, enzima devine ineficientă. Un astfel de fenomen are loc în **sindromul Ehlers-Danlos**, boală genetică în care persistenţa extremităţilor globulare împiedică organizarea colagenului în fibrile. Rezultatul este o structură anormală a colagenului, cu capsule articulare laxe, piele flască, tulburări în formarea scheletului.

Extracelular, lizil-oxidaza (eliminată de celula sintetizantă) oxidează (la un pH 7 şi la o temperatură de 37°C) în special hidroxilizina, ceea ce determină acroşajul lateral între moleculele de colagen şi organizarea sub formă de fibrile.

La formarea şi orientarea fibrilelor contribuie, pe de o parte, celulele sintetizante şi, pe de altă parte, moleculele de adeziune ale substanţei fundamentale. Maniera în care celula controlează aranjamentul ordonat al fibrilelor nou formate se realizează prin direcţionarea veziculelor secretoare către un anumit loc de la suprafaţă, unde are loc descărcarea. Celula creează simultan o adâncitură, plicaturare sau indentare la suprafaţa sa, pentru a permite concentrarea moleculelor secretate la locul de asamblare. Colagenul se asamblează în interiorul adânciturii, moleculele devenind aranjate în şiruri şi legate încrucişat. Orientarea fibrilelor

Scanned with OKEN Scanner

este accentuată pe măsură ce celulele "trag" fibrilele şi le aranjează, pentru a le potrivi în matricea extracelulară.

În cursul formării şi adaptării diverselor varietăţi de ţesut conjunctiv, fibrele de colagen suferă un proces de reorientare şi reorganizare, datorită echilibrului dinamic dintre sinteza şi degradarea continuă a colagenului, care asigură o cantitate adecvată de colagen.

Degradarea colagenului este realizată prin intermediul unor enzime denumite metalo-endoproteinaze de matrice, elaborate în principal de fibroblaste, dar şi de alte celule (macrofage şi neutrofile). Dintre acestea, rolul esenţial revine colagenazei, care acţionează iniţial asupra colagenului normal, neafectat, fiind capabilă să cliveze triplul helix la un pH neutru. Ulterior, alte enzime intervin în finalizarea degradării colagenului deja modificat (gelatinaza, ¾-colagen endopeptidaza).

1.1.2.2. Tipuri de colagen

Pe baza datelor moderne de analiză fizico-chimică s-au putut constata diferenţe în colagenul extras din diverse varietăţi de ţesut conjunctiv. Ulterior, s-a demonstrat că în cadrul familiei proteinelor colagenice există un determinism genetic, propriu pentru fiecare membru. Elementul comun caracteristic familiei fiind **organizarea moleculară a lanţurilor α în triplu helix**, diferenţele constau în compoziţia şi secvenţa aminoacizilor în cadrul acestora.

Progresiv, până în prezent au fost definite 19 tipuri de colagen aşa-zis clasice şi 10 tipuri de proteine ce conţin, în structura lor, domenii cu organizare caracteristică colagenului. În fiecare tip de colagen există posibilitatea ca cele trei lanţuri α să fie identice sau să difere între ele. De regulă, într-un fascicul de fibre de colagen se găseşte acelaşi tip de fibrile, dar există şi unele excepţii. Există, de asemenea, şi posibilitatea ca moleculele de colagen să nu se organizeze în fibrile.

Tipurile de colagen pot fi grupate pe baza unor criterii de organizare (morfologice, chimice etc.) în opt mari categorii: colagen de tip fibrilar, colagen de tip nefibrilar, colagen asociat colagenului fibrilar, colagen de tip perlat, colagen de ancorare, colagen transmembranar, colagen cu funcţii necunoscute, molecule proteice care conţin teritorii triplu helicoidale.

- **Colagenul de tip fibrilar**

❒ **Colagenul de tip I**

Este alcătuit din fibrile mai groase, care se grupează în mănunchiuri şi fascicule mari (10-300 nm diametru). Celulele responsabile de sinteza lui sunt fibroblastele, osteoblastele, odontoblastele şi cementoblastele. Are cea mai largă răspândire – reprezintă în jur de 90% din colagenul prezent în dermul pielii, ţesutul osos, dentină, cement, tendoane, ligamente, fascii, capsule. Specific ţesutului conjunctiv propriu-zis, are funcţie de rezistenţă la forţă, tensiune şi întindere (de exemplu, fibrele din tendon rezistă la o forţă de întindere de câteva sute de kg/cm de secţiune).

Este compus din două lanţuri α1 identice şi un lanţ diferit, α2, având formula moleculară $[\alpha1(I)]_2\alpha2(I)$. Prezintă o foarte evidentă periodicitate axială şi se leagă de proteoglicani şi glicoproteine de adeziune. Din punct de vedere chimic, resturile glucidice sunt mai puţine, iar cantitatea de lizină mai puţin oxidată.

❒ **Colagenul de tip II**

Morfologic se caracterizează prin fibrile fine, suple, aranjate izolat, fără a forma fibre groase sau mănunchiuri. În microscopia optică poate fi vizualizat prin tehnici de colorare speciale sau în lumină polarizată. Celulele responsabile de sinteza lui sunt condroblastele. Este prezent în special în ţesutul cartilaginos (hialin şi elastic), precum şi în corpul vitros, nucleul pulpos al discurilor intervertebrale. Funcţia sa principală constă în rezistenţa la presiune.

Prezintă o mare adeziune faţă de proteoglicani şi se găseşte asociat cu cantităţi mai mari de matrice amorfă; conţine o mai mare cantitate de lizină hidroxilată. Este compus din trei lanţuri α1 identice, având formula moleculară $[\alpha1(II)]_3$.

❒ **Colagenul de tip III**

Morfologic prezintă fibre mai subţiri (0,5-2 μm diametru) care se anastomozează între ele. În microscopia optică, pentru evidenţiere, se utilizează tehnica PAS şi tehnica de impregnare cu săruri de argint (fibre argirofile) (fig. II.1.5). Acest tip de colagen este cunoscut şi sub denumirea de reticulină, fiind considerat mult timp o entitate

Scanned with OKEN Scanner

aparte, distinctă de colagen. Responsabile de sinteza lui sunt fibroblastele, celulele reticulare, celulele musculare netede, celulele Schwann, hepatocitele. Este prezent în ţesutul conjunctiv lax, dermul pielii, pereţii vaselor, stroma organelor interne cavitare (plămâni, cord, ficat, vezica urinară, tub digestiv, uter), formând, totodată, reţeaua de susţinere caracteristică organelor limfohemopoetice (limfoganglion, splină, măduvă osoasă). Funcţional creează un suport structural şi conferă elasticitate.

Particularitatea structurală constă într-o înaltă glicozilare, lizina fiind mai puţin hidroxilată, dar cu mai multe resturi glucidice. Prezintă, de asemenea, o adeziune ridicată la proteoglicani. Este constituit din trei lanţuri α1 identice, formula moleculară fiind $[\alpha1(III)]_3$.

> **Observaţie**
> Colagenul de tip I, II şi III, care formează fibre, se mai numeşte şi colagen interstiţial.

❒ **Colagenul de tip V**

Morfologic, formează fibrile foarte subţiri, este larg răspândit, dar apare în cantităţi mici. Celulele responsabile de sinteza sa sunt fibroblastele şi celulele mezenchimale. Localizarea sa a fost evidenţiată în derm, tendon, ligamente, capsule, os, cement, placentă, precum şi în membrana bazală a fibrelor musculare (scheletice şi netede) şi în membrana bazală a epiteliilor. Are funcţie de susţinere.

Este asociat permanent cu colagenul tip I, având aceeaşi periodicitate şi lungime a moleculei de colagen (280-300 nm). Triplul helix este heterogen, formula moleculară fiind $[\alpha1(V)]_2\alpha2(V)$ sau $\alpha1(V)\alpha2(V)\alpha3(V)$.

❒ **Colagenul de tip XI**

Apare asociat cu colagenul de tip II, în cartilagiu, fiind prezent însă în cantităţi mici. Funcţia şi structura sunt incomplet elucidate.

• **Colagenul de tip nefibrilar**

❒ **Colagenul de tip IV**

Acest tip de colagen nu formează fibre şi nu prezintă periodicitate de 67 nm, deoarece, în procesul de sinteză, propeptidele nu sunt eliminate din molecula de procolagen. Lungimea moleculei de procolagen este, în acest caz, 390 nm. Datorită

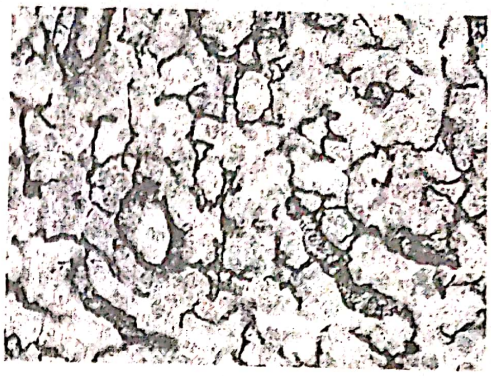


Fig. II.1.5. Fibre de reticulină – limfoganglion (impregnare argentică, x 400)

modului de asamblare este încadrat în domeniul nefibrilar al familiei colagenice, dar greutatea moleculară este similară cu tipurile de colagen din primul domeniu.

Prin structura sa, conţinând secvenţe nonhelicoidale frecvente, realizează o reţea de molecule de procolagen organizate compact pentru a construi un suport pentru membranele bazale; are, concomitent, şi funcţie de filtrare. Astfel, este forma specializată caracteristică membranelor bazale, unde formează o reţea stabilă de polimeri – este vorba de lamina densa. Responsabile de sinteza sa sunt celulele epiteliale, celulele musculare, celulele Schwann.

Lanţurile polipeptidice specifice acestui tip de colagen conţin mai multă hidroxilizină şi numeroase resturi glucidice. Ele stabilesc multiple puncte de unire cu proteoglicanii sulfataţi, laminina şi entactina, contribuind astfel la edificarea membranei bazale.

Datorită heterogenităţii, formula moleculară este, cel mai frecvent, $[\alpha1(IV)]_2\alpha2(IV)$; poate însă să apară şi ca $[\alpha3(IV)]_2\alpha4(IV)$ sau $[\alpha5(IV)]_2\alpha6(IV)$ – aceasta din urmă în membranele bazale din rinichi, plămâni şi placentă.

❒ **Colagenul de tip VIII**

A fost denumit şi colagen endotelial, deoarece a fost descoperit în culturi de celule endoteliale, fiind intim asociat cu membrana celulară a acestora.

O localizare particulară este membrana Descemet a epiteliului cornean, unde apare ca şi component major.

Organizarea şi structura chimică sunt incomplet elucidate.

Scanned with OKEN Scanner

❒ **Colagenul de tip X**

Este o formă specializată, implicată probabil în iniţierea mineralizării matricei cartilaginoase, în fazele iniţiale ale procesului de osificare encondrală. Apare în matricea cartilaginoasă din jurul condrocitelor hipertrofiate (vezi subcapitolul 3 – Ţesutul cartilaginos).

- **Colagenul asociat colagenului fibrilar**

❒ **Colagenul de tip IX**

Apare în ţesutul cartilaginos unde este legat covalent de moleculele colagenului de tip II, menţinând astfel reţeaua tridimensională specifică.

În această grupă s-au mai descris tipurile XII, XIV, XVI şi XIX, cu structură şi funcţii incomplet stabilite.

- **Colagenul de tip perlat**

❒ **Colagenul de tip VI**

Este prezent în ţesutul conjunctiv al corneei, în mici cantităţi, asociat cu colagenul de tip I şi III. Molecula este mai scurtă (10 nm) şi prezintă, la cele două extremităţi, domenii globulare. S-a observat că se poate organiza sub formă de tetramere, uneori polimerizate cap la cap, alcătuind fibrile fine de 5-10 nm.

- **Colagenul de ancorare**

❒ **Colagenul de tip VII**

Se prezintă sub formă de fibrile alcătuite din molecule cu lungime de până la 800 nm. Conţine extremităţi nonhelicoidale extrem de mari, care reprezintă două treimi din dimensiunea moleculei de colagen.

Formează mici agregate denumite fibrile de ancorare, fixându-se cu ambele extremităţi în grosimea membranei bazale de unde, sub forma unei bucle, înconjoară şi, implicit, fixează fibre de colagen de tip I şi III din matricea subjacentă. Fibrilele de ancorare au rolul de a solidariza lamina densa de lamina reticularis subjacentă. Este sintetizat de către celulele epiteliale epidermice. Are formula moleculară $[\alpha 1(VII)]_3$.

- **Colagen transmembranar**

❒ **Colagenul de tip XIII**

A fost semnalat recent ca fiind prezent în cantităţi mici, în asociaţie cu alte tipuri.

❒ **Colagenul de tip XVII**

Apare în hemidesmozomi şi este o moleculă implicată ca autoantigen în pemfigoidul bulos (leziune ulcero-buloasă mucocutanată).

- **Colagen cu funcţii necunoscute**

În această categorie este inclus colagenul de tip XV şi de tip XVIII.

- **Molecule proteice care conţin teritorii triplu helicoidale**

În această grupă nu intră propriu-zis molecule de colagen, ci molecule care au în structură lanţuri triplu helicoidale (de exemplu, fracţiunea C1q a complementului, acetilcolin-esteraza, proteine ale surfactantului pulmonar, receptorii gunoieri – *eng.* scavenger receptors – de tip I şi II ai macrofagelor).

1.1.2.3. FIBRELE ELASTICE

Fibrele elastice reprezintă o altă categorie specifică matricei extracelulare fibrilare, în care molecula predominantă este reprezentată de către **elastină.**

- **Proprietăţi fizico-chimice**

Aşa cum indică numele, proprietatea principală este elasticitatea, o forţă de 20-30 kg/cm² determinând o întindere de 1,5 ori faţă de lungimea lor. După întindere, fibrele elastice au capacitatea de a reveni la dimensiunile iniţiale. Peste această forţă fibra se rupe, iar capetele se retractă şi se curbează. Aceste caracteristici permit compararea fibrelor elastice cu cauciucul. Elastina este foarte rezistentă faţă de agenţi fizici (fierbere) şi chimici (acizi, baze). Ea poate fi hidrolizată de elastază (enzimă pancreatică).

- **Aspecte în microscopie optică**

În microscopia optică, în ţesutul conjunctiv, prin coloraţii speciale (orceină, rezorcină-fuxină, aldehidă-fuxină) se pot evidenţia fibre individualizate, fine (1-3 μm), ondulate, care nu formează fascicule şi au tendinţă de ramificare şi anastomoză, rezultând reţele cu ochiuri largi. În pereţii arterelor (în special de tip elastic), prin aceleaşi tehnici se pot evidenţia lamele de tip fenestrat de diferite dimensiuni (fig. II.1.6), dispuse

Scanned with OKEN Scanner

în manieră concentrică. Aceste ansambluri de fibre, organizate în lamele, se numesc lamine elastice.

Teritoriile bogate în fibre sau lamele elastice conferă o coloraţie galbenă, de unde şi denumirea de fibre galbene.

Repartiţia fibrelor elastice este inegală, fiind mai pronunţată în structuri supuse unor variaţii dimensionale (de exemplu, alveolele pulmonare, ligamentul galben al coloanei vertebrale, tunica medie a aortei).

- **Aspecte în microscopie electronică**

În microscopia electronică, fibrele elastice conţin un **material amorf** de densitate electronică moderată – pars amorpha – şi **microfibrile subţiri**, omogene, lipsite de striaţii, cu diametrul de 10-12 nm, situate la periferia substanţei amorfe. În număr variabil, câteva fibrile există uneori şi în plină parte amorfă. Lamelele elastice prezintă puţine fibrile sau uneori acestea lipsesc.

- **Structură şi organizare moleculară**

Fibrele elastice conţin două componente proteice diferite din punct de vedere chimic şi morfologic: **elastina** şi **fibrilina**. Miezul fibrelor elastice este compus din elastină şi este înconjurat de o teacă de microfibrile de fibrilină.

Elastina, componenta majoritară (peste 90% din fibra elastică matură), este o scleroproteină formată din glicoproteine hidrofobe, cu greutate moleculară de 70 kDa. Molecula conţine aminoacizi non-polari: glicină, prolină, lizină, puţină hidroxiprolină şi importante cantităţi de alanină. Există, de asemenea, doi aminoacizi proprii elastinei: desmozina şi izodesmozina, rezultaţi prin polimerizarea sub formă ciclică a patru molecule de lizină. Aceşti aminoacizi leagă încrucişat moleculele, formând o reţea tridimensională, care explică proprietatea de elasticitate. **Fibrilina**, cu diametrul de 10 nm, este o glicoproteină microfibrilară, a cărei genă este localizată pe cromozomul 15.

- **Biosinteza fibrelor elastice**

Procesul de sinteză este similar cu cel al colagenului, existând o **etapă intracelulară** şi una **extracelulară**. Iniţial se elaborează microfibrilele (fibrilina), apoi elastina este depusă ca un miez de material granular în spaţiul demarcat de teaca de microfibrile.

Fig. II.1.6. Fibre elastice organizate în lamine – aortă (orceină, x 400)

Intracelular, după captarea aminoacizilor corespunzători se produce proelastina sau tropoelastina, care este eliminată sub formă de molecule fibroase cu un traiect sinuos, întortocheat. Extracelular, sub influenţa lizil-oxidazei, se produce oxidarea grupelor reactive a trei molecule de lizină, care imediat ataşează cea de a patra, rezultând astfel desmozina şi izodesmozina. Aceşti aminoacizi hidrofobi formează punţi de legătură între moleculele de tropoelastină, rezultând elastina organizată spaţial ca o reţea.

Fibrilina se sintetizează aparte şi se elimină anterior elastinei, sub formă de mici grupe microfibrilare care se pot observa în vecinătatea fibroblastelor şi a fibrelor musculare netede. Proelastina polimerizează împreună cu desmozina şi izodesmozina în jurul fibrilelor şi printre acestea. Astfel, componenta fibrilară reprezintă un tipar pentru formarea elastinei amorfe. Ca şi în cazul colagenului, există integrine celulare pentru elastină, prin intermediul lor celulele intervenind în orientarea fibrelor elastice nou formate.

Observaţie

Mutaţii ale genei **fibrilinei** împiedică sinteza ei corectă, în locul acesteia apărând o altă moleculă numită **emilină**; aceasta interferează cu organizarea elastinei sub formă de fibre, determinând apariţia **bolii Marfan**. Defecte ale lizil-oxidazei împiedică formarea prin polimerizare a desmozinei şi izodesmozinei; moleculele de tropoelastină nu se vor mai lega între ele prin punţi, fenomen ce se asociază cu defectele de colagen din sindromul Ehlers-Danlos.

Scanned with OKEN Scanner

1.2. CELULELE ŢESUTULUI CONJUNCTIV

După **originea** embrionară, în ţesutul conjunctiv pot fi distinse două categorii de celule: **proprii** şi **migrate**.

Celulele proprii, numite şi **autohtone** sau **fixe**, formează o populaţie relativ stabilă, cu un ciclu celular lung. **Celulele migrate** sau **libere** care, din punct de vedere ontogenetic, nu provin din celulele mezenchimale embrionare, se găsesc în mod tranzitoriu în ţesutul conjunctiv. Aici ajung prin migrare din vasele sanguine, prin procesul de diapedeză; există şi posibilitatea să se formeze la acest nivel, având drept precursori unele leucocite sanguine. Ele se caracterizează printr-o motilitate crescută, durata lor de existenţă în ţesutul conjunctiv este variabilă (de la câteva zile până la luni sau ani), fiind menţinute în număr constant prin reglarea procesului de migrare.

1.2.1. CELULELE PROPRII

Celulele proprii ţesutului conjunctiv sunt reprezentate de **celule mezenchimale, fibroblaste/fibrocite**, cu rol în producerea şi menţinerea tuturor componentelor matricei extracelulare conjunctive şi **adipocite**, cu rol în stocarea de lipide (predominant trigliceride) ce vor servi ca sursă energetică în cadrul metabolismului diferitelor celule din organism.

Fig. II.1.7. Celulă mezenchimală – schemă în MO

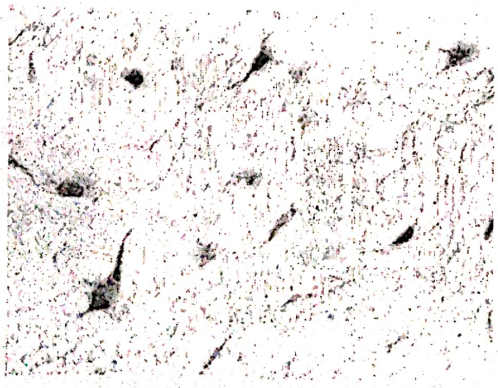


Fig. II.1.8. Celule mezenchimale – cordon ombilical (HE, x 400)

1.2.1.1. CELULA MEZENCHIMALĂ

După cum am menţionat anterior, ţesutul conjunctiv se dezvoltă pe seama mezenchimului embrionar (mezomezenchim şi ectomezenchim). În cursul vieţii embrionare, celulele mezenchimale au o formă stelată sau uşor alungită, nuclei mari, ovali sau elongaţi, palizi, cu cromatina dispersată şi citoplasmă abundentă, cu numeroase prelungiri, relativ săracă în organite (fig. II.1.7, fig. II.1.8).

Pe măsura dezvoltării, între celulele mezenchimale începe să apară matricea extracelulară, iniţial ca matrice amorfă, apoi formându-se fibre fine, cu caracterele fibrelor reticulare. Progresiv, cea mai mare parte a celulelor mezenchimale se vor diferenţia în **celule proprii ale ţesutului conjunctiv, celule endoteliale, fibre musculare netede.**

O mică parte rămân însă în stadiu nediferenţiat, ca **celule pluripotente** (mezenchim embrionar restant). Ele sunt asociate în general capilarelor sanguine, localizare unde au fost denumite şi **pericite.**

Observaţii asupra proceselor de reparare a ţesutului conjunctiv, ca şi asupra unor zone cu o hemodinamică alterată indusă, au demonstrat că aceste pericite se pot diferenţia în fibroblaste, celule endoteliale, fibre musculare netede.

Există şi observaţii care atestă că dezvoltarea ţesutului adipos la indivizi alimentaţi excesiv se face şi prin apariţia de noi adipocite, pe seama pericitelor.

Cercetări de microscopie electronică au pus în evidenţă în pericite şi existenţa de filamente contractile, caracteristică a unor celule diferenţiate.

1.2.1.2. FIBROBLASTUL – FIBROCITUL

Fibroblastul este celula proprie a ţesutului conjunctiv, prezentă în toate varietăţile, derivată din celula mezenchimală nediferenţiată, responsabilă de **sinteza şi degradarea matricei extracelulare.** Termenul de fibroblast semnifică,

Scanned with OKEN Scanner

din punct de vedere etimologic, o celulă producătoare de fibre. Literatura de specialitate utilizează termenul de **fibrocit** cu referire la fibroblastul aflat într-o stare de activitate de sinteză mult diminuată. Cercetările care au urmărit maniera de incorporare şi utilizare a aminoacizilor marcaţi – precursori pentru sinteza colagenului – au demonstrat că fibrocitul nu este o celulă în repaus absolut, reprezentând în fapt un stadiu funcţional al fibroblastului.

Astfel, fibroblastul şi fibrocitul trebuie considerate ca una şi aceeaşi celulă în etape funcţionale diferite, în raport cu momentul în care se face examinarea.

Morfologia şi ultrastructura variază în destul de mare măsură, după varietatea de ţesut conjunctiv din care provine un fibroblast, cât şi după statusul de sinteză.

În general, în microscopie optică, **fibroblastul** este o celulă alungită, fuziformă sau stelată, cu diametrul variind între 20-30 μm / 5-10 μm (fig. II.1.9, fig. II.1.10). Citoplasma are o tentă discret bazofilă, prezentând expansiuni neregulate ca formă şi dimensiuni. Nucleul mare are poziţie centrală, este ovalar sau rotund, hipocrom, conţine o cromatină fin granulară dispusă periferic şi un nucleol adesea evident.

Cercetări recente, prin utilizarea microscopiei electronice de baleiaj, au evidenţiat că morfologia fibroblastului este foarte variabilă, în funcţie de localizare.

Astfel, la nivelul vilozităţilor intestinale, fibroblastele plasate între epiteliu şi capilare au o formă aproape de tip dendritic, cu multiple expansiuni citoplasmatice.

În interstiţiul papilei renale fibroblastele au un aranjament cordonal, paralel cu tubii colectori şi, în mod neobişnuit, prezintă joncţiuni de tip aderent şi de tip comunicant, iar în citoplasmă vacuole cu matrice omogenă care sugerează existenţa unor funcţii endocrine.

În structura nervilor periferici, fibroblastele apar ca celule lamelare joncţionate între ele şi care realizează o barieră de separare faţă de mediul conjunctiv şi endoneural.

Din punct de vedere ultrastructural sunt relevate toate trăsăturile unei celule active, specializate în sinteză proteică (fig. II.1.11).

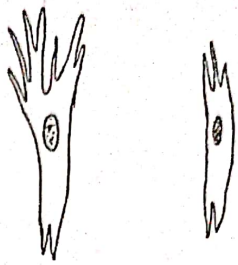


Fig. II.1.9. Fibroblast, fibrocit – schemă în MO

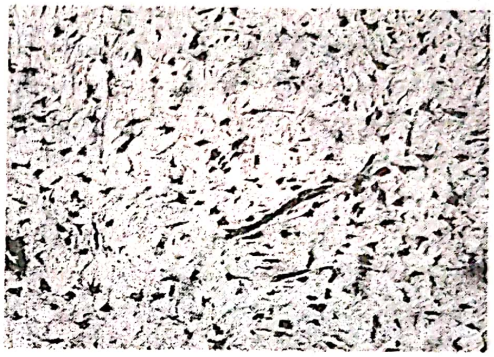


Fig. II.1.10. Fibroblaste
– pulpă dentară (HE, x 200)

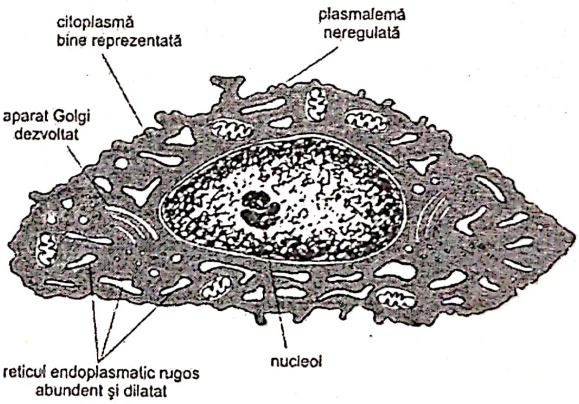


Fig. II.1.11. Fibroblast – ultrastructură
– schemă după (Poirier, Cohen, Bernaudin, 1977)

Fig. II.1.12. Fibrocite
– capsulă testicul (HE, x 400)

Scanned with OKEN Scanner

Fibroblastul conţine toate organitele celulare, cu o remarcabilă prezenţă a RER (adesea destins datorită conţinutului), ribozomi, aparat Golgi proeminent şi REN. Mitocondriile, de regulă alungite, cu creste evidente, sunt răspândite în întreaga citoplasmă. Membrana plasmatică are structură de tip unitate membranară realizând traiecte ondulate şi falduri neregulate. Sub membrana plasmatică există o zonă de citoplasmă lipsită de organite, în care predomină elemente de citoschelet: **actina, α-actinina şi miozina** (filamente intermediare evidenţiabile prin imunocitochimie, mai ales sub formă depolimerizată). Există, de asemenea, microtubuli orientaţi ca structuri radiare de la nivelul unui centrozom.

Atât *in vivo*, cât şi în culturi celulare, s-a demonstrat o motilitate ridicată a fibroblastului (aproximativ 1 μm/minut), realizată pe seama unor integrine capabile să recunoască domenii de pe diversele molecule ale matricei extracelulare.

În microscopia optică **fibrocitul** apare ca o celulă filiformă alungită, cu citoplasmă eozinofilă, mai săracă în organite, cu nucleu bastoniform, cromatină condensată, de regulă fără nucleol evident (fig. II.1.9, fig. II.1.12). În microscopia electronică se observă cantităţi reduse de RER, dar o abundenţă de ribozomi liberi, puţine mitocondrii, aparat Golgi slab dezvoltat, lizozomi, câteva elemente de citoschelet. În ţesuturile conjunctive mature, bine constituite, aceste celule apar adesea aliniate pe traiectul fasciculelor fibrelor de colagen. Datorită aspectului şi dispoziţiei lor fibrocitele sunt adesea greu de diferenţiat, de identificat, în coloraţii de rutină. Subliniem încă o dată faptul că ele reprezintă, în esenţă, fibroblastul într-o etapă de activitate metabolică redusă, dar nu inexistentă.

În condiţii obişnuite, în diferite varietăţi de ţesut conjunctiv se observă puţine fibroblaste în mitoză, ceea ce presupune un ciclu celular relativ lung. În condiţii de reparare a ţesutului conjunctiv (consecinţă a unor procese patologice), fibroblastele s-au dovedit însă capabile de mitoză şi de proliferare, devenind celule mai intens bazofile, cu numeroase structuri intracitoplasmatice PAS pozitive, interpretate ca precursori ai moleculelor de colagen şi glicozaminoglicani. Tot în procesul de vindecare a leziunilor fibroblastele îşi utilizează şi proprietăţile lor contractile, dezvoltate pe seama citoscheletului, şi participă la contracţia plăgilor. În condiţii patologice, sub influenţa unor substanţe eliberate din anumite medicamente (fenitoină, nifedipină, ciclosporină A), fibroblastele pot fi supraactivate şi vor sintetiza mai multă matrice extracelulară decât este necesar.

Se acceptă în prezent că fibroblastul este o celulă diferenţiată, care şi-a pierdut potenţialul de a deveni o altă celulă proprie ţesutului conjunctiv. Acest lucru este valabil în condiţii fiziologice. În anumite condiţii patologice, însă, fibroblastul capătă potenţial osteoformator sau de acumulare de lipide. Totuşi, capacitatea fibroblastului de a-şi manifesta potenţialităţi neobişnuite nu este demonstrată cu certitudine, existând şi posibilitatea ca celulele mezenchimale restante să fie responsabile de aceste transformări.

Pe lângă funcţia majoră a fibroblastului, de a produce matrice extracelulară şi de a menţine echilibrul între sinteză şi liză, au putut fi evidenţiate şi **alte funcţii**.

Astfel, fibroblastul posedă receptori pentru LDL (proteine implicate în geneza ateromatozei); prin endocitoză mediată de receptori, fibroblastul catabolizează LDL, realizând şi un transfer al colesterolului pe HDL (proteine neimplicate în procesul de ateromatoză). Cercetarea prin imunocitochimie a relevat că aceşti receptori scad numeric cu vârsta, ceea ce explică apariţia ateromatozei după vârsta medie.

Fibroblastele fac parte dintre celulele producătoare de interferoni (de exemplu, IFNβ), substanţe cu rol important în apărarea naturală. De asemenea, sunt producătoare de factori chemotactici, implicându-se astfel activ în reacţia de apărare nespecifică la nivelul ţesutului conjunctiv.

Existenţa şi activitatea fibroblastului este modulată de factori de creştere (polipeptide), pentru care celula prezintă receptori de suprafaţă. Cei mai importanţi sunt: PDGF, FGF, IGF, NGF. Sinteza şi secreţia acestor factori sunt realizate de alte varietăţi de celule, în special în condiţii de procese patologice locale.

1.2.1.3. ADIPOCITUL

Adipocitul reprezintă o altă celulă proprie ţesutului conjunctiv, de origine mezenchimală, diferenţiată

Scanned with OKEN Scanner

în vederea **stocării şi eliberării de lipide** (în special trigliceride). În cursul dezvoltării embrionare, pe seama celulelor mezenchimale ia naştere o linie celulară din care se formează adipoblaste şi, ulterior, **două varietăţi** de adipocit: **adipocitul alb şi adipocitul brun**.

În această perioadă intervin un factor de creştere adipocitic şi 17-β-estradiolul, elemente care induc formarea liniei adipoblastice.

- **Adipocitul alb (unilocular)**

În cadrul ţesutului conjunctiv, mai ales lax, apare ca celulă izolată sau realizând mici grupuri. În unele zone există însă aglomerări importante de adipocite albe, care formează în ansamblu o varietate particulară – ţesutul adipos.

În microscopia optică apare ca o celulă sferică (rotundă pe secţiuni), cu un diametru de 80-100 μm (fig. II.1.13, fig. II.1.14). La periferie se observă un mic halou citoplasmatic eozinofil de 1-2 μm grosime, restul volumului fiind reprezentat de o mare incluzie lipidică (de unde şi denumirea de unilocular), rezultată ca urmare a coalescenţei unor picături mai mici (în principal trigliceride). *In vivo*, la 37 °C, incluzia este semilichidă (uleioasă), contribuind la consistenţa ţesuturilor vii. Post-mortem, prin scăderea temperaturii, incluzia lipidică devine semisolidă, conferind consistenţa caracteristică ţesuturilor cadaverice.

Prin acumularea progresivă a picăturilor lipidice şi confluarea acestora, nucleul este împins la periferia celulei. În tehnicile histologice de rutină, datorită utilizării solvenţilor organici, incluzia trigliceridică dispare şi celula apare goală. Nucleul împins la periferie şi aspectul optic gol determină compararea clasică a adipocitului cu un "inel cu pecete". Pentru menţinerea incluziei se indică utilizarea secţiunilor prin congelare şi folosirea unor coloranţi liposolubili (Sudan III, IV, Scharlach, Albastru de Nil etc.).

Electrono-microscopic (fig. II.1.15) s-a dovedit că incluzia lipidică nu este delimitată de membrană. Limita dintre incluzie şi citoplasmă este formată din două componente distincte: un strat de lipide condensate (grosime de 5 nm) înconjurat de citoschelet celular – microfilamente (diametru de 5 nm) dispuse paralel. Apariţia incluziei lipidice are ca explicaţie dispariţia progresivă a citoscheletului, odată cu acumularea de trigliceride. Perinuclear se evidenţiază complex Golgi, mitocondrii, ribozomi liberi, RER redus, microfilamente şi filamente intermediare; restul citoplasmei conţine REN, mitocondrii şi elemente de citoschelet.

Adipocitul alb este o celulă complet diferenţiată şi nu suferă diviziune celulară. În prezent, se consideră că există un determinism genetic al numărului de adipocite.

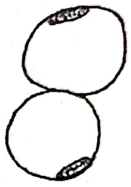


Fig. II.1.13. Adipocit alb – schemă în MO

Fig. II.1.14. Adipocite albe grupate în ţesut conjunctiv lax (HE, x 400)

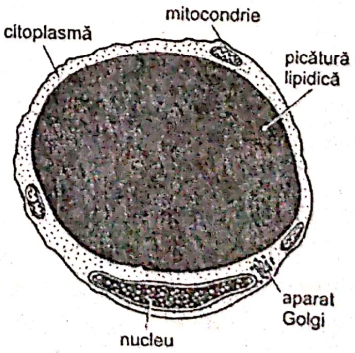


Fig. II.1.15. Adipocit alb – ultrastructură – schemă după (Poirier, Cohen, Bernaudin, 1977)

Scanned with OKEN Scanner

În mod normal, adipoblastele se maturizează generând celule adipoase şi ţesut adipos. În raport cu gradul de nutriţie şi tipul de metabolism individual însă, adipocite imature (adipoblaste sau chiar precursori ai acestora) se pot maturiza, rezultând noi celule adipoase şi contribuind la apariţia obezităţii. Detalii asupra acestui proces vor fi prezentate în cadrul subsecţiunii rezervate ţesutului adipos alb.

Din punct de vedere **funcţional**, adipocitul alb realizează, în echilibru dinamic, un proces de **lipogeneză** (sinteză şi stocare de trigliceride) şi de **lipoliză**.

Lipogeneza este stimulată de insulină şi se materializează prin înmagazinarea şi depunerea de trigliceride. Sursa este reprezentată de prezenţa în sânge a chilomicronilor, a lipoproteinelor cu densitate foarte joasă şi, în mai mică măsură, a acizilor graşi liberi. Celulele adipoase prezintă numeroşi receptori pentru insulină, hormoni de creştere, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni şi catecolamine. În strânsă vecinătate există o bogată reţea capilară şi fibre nervoase autonome. Adipocitul alb sintetizează lipoprotein-lipaza pe care o elimină în exterior şi care se fixează pe endoteliul capilarelor din vecinătate. Această enzimă hidrolizează chilomicronii şi lipoproteinele, cu eliberare de glicerol şi acizi graşi. Adipocitul nu sintetizează glicerol-kinază; în consecinţă nu poate utiliza glicerolul. Prin endocitoză mediată de receptori, adipocitul preia acizi graşi din mediul extracelular. În paralel în prezenţa insulinei, adipocitul incorporează glucoză, pe care o fosforilează, generând glicerofosfat. Acesta va fi utilizat pentru cuplarea cu acizii graşi şi producere de trigliceride. O altă sursă de acizi graşi este reprezentată de metabolismul glucidic.

Procesul de **lipoliză** stă sub controlul sistemului nervos simpatic şi al catecolaminelor (noradrenalină). Adipocitul posedă receptorul β3 adrenergic care prezintă oarecare similitudine cu receptorii β1 (din cord) şi β2 (din bronşii); mutaţii punctuale genice care interesează acest receptor reprezintă unul dintre factorii care determină obezitatea. Sub influenţa catecolaminelor, prin intermediul adenil-ciclazei membranare se activează AMP-ul ciclic; consecutiv, se activează lipaza tisulară (hormono-dependentă), rezultând monogliceride (glicerol), apoi acizi graşi, care sunt transportaţi prin legare de molecule de albumină. Adipocitul alb are şi proprietatea de a sintetiza matrice extracelulară în cantităţi reduse. Astfel, membrana plasmatică este învelită de un material cu structura şi componentele membranei bazale şi, de asemenea, de fibre de colagen de tip III. O observaţie interesantă atestă prezenţa, pe suprafaţa plasmalemei, a unor vezicule mici de pinocitoză, a căror semnificaţie nu este încă elucidată.

Adipocitele funcţionează şi ca acumulatori de LDL şi colesterol, prin aceasta având rol protector în instalarea procesului de ateroscleroză. În acelaşi proces, un rol suplimentar este realizat tot de adipocite prin conversia androgenilor în estrogeni.

Acizii graşi neesterificaţi eliberaţi de adipocite sunt utilizaţi ca sursă energetică de alte celule, ţesutul adipos reprezentând astfel unul dintre cele mai importante rezerve energetice ale organismului.

Adipocitele produc şi factori biologici activi, cum ar fi **adipsina** şi TNF-α, cu posibil rol în reglarea cantităţii individuale de adipocite.

În activitatea ţesutului adipos un rol important îl joacă insulina, care facilitează absorbţia glucozei, accelerarea formării glicerofosfatului, stimularea lipoprotein-lipazei şi modularea enzimelor lipolitice.

- **Adipocitul brun (multilocular)**

Adipocitul brun, celulă caracteristică pentru mamiferele hibernante şi, în cadrul speciei umane, pentru nou-născut, este o celulă poliedrică, având dimensiuni de 20-30 μm, citoplasmă de aspect spumos sau spongios şi nucleu central (fig. II.1.16, fig. II.1.17). Aspectul citoplasmei este datorat incorporării de multiple incluzii lipidice mici, care nu confluează (de unde şi denumirea de multilocular); consecutiv, nucleul nu mai este împins periferic, ca în cazul adipocitului alb.

Electrono-microscopic celula este bogată în mitocondrii şi posedă un citoschelet care explică, aşa cum am menţionat anterior, multitudinea de incluzii lipidice, fără tendinţă de confluare. Celula prezintă şi numeroşi receptori β-adrenergici în contact de tip sinaptic cu terminaţii autonome simpatice. Din punct de vedere **funcţional**, adipocitul brun este direct implicat în procesul de **termogeneză**.

Detalii asupra acestui proces vor fi prezentate în cadrul subsecţiunii rezervate ţesutului adipos brun.

Scanned with OKEN Scanner

1.2.2. CELULELE MIGRATE

Celulele migrate ale ţesutului conjunctiv sunt reprezentate de **macrofage**, **plasmocite** (diferenţiate local din limfocitele B), **limfocite**, **mastocite** şi, în număr mai mic, **eozinofile**. Toate aceste celule au rol important în reacţiile de **apărare specifică şi nespecifică**, în special de cauză bacteriană şi, ca atare, apar în special în zonele invadate de microorganisme.

1.2.2.1. PLASMOCITUL

În microscopia optică, **plasmocitul** are o structură relativ caracteristică: formă uşor ovalară, dimensiuni de 20 µm, citoplasmă bazofilă, nucleu rotund, plasat excentric, cu halou perinuclear (fig. II.1.18, fig. II.1.19a).

Nucleul prezintă un nucleol proeminent central şi o dispoziţie caracteristică a cromatinei, sub formă de grămezi condensate la periferie (aglomerări de heterocromatină alternante cu zone de eucromatină); acest aspect a fost comparat cu imaginea în "spiţe de roată" sau "cadran de ceasornic".

Utilizarea coloraţiei verde-metil (colorant bazofil) în amestec cu pironina (colorant acidofil) a evidenţiat o înaltă tinctorialitate a citoplasmei plasmocitului, conducând la ideea că există o cantitate apreciabilă de material molecular cu caracter activ.

Tratamentul secţiunilor cu ribonuclează, aplicat înaintea colorării cu pironină, împiedică pironinofilia citoplasmatică; deoarece ribonucleaza este o enzimă care depolimerizează acidul ribonucleic, s-a concluzionat că citoplasma plasmocitului este bogată în ARN.

În microscopia electronică (fig. II.1.19b) se observă microvili, pseudopode, câţiva centrioli înconjuraţi de complexul Golgi, RER bine dezvoltat, ribozomi, puţine mitocondrii. Existenţa RER, sub formă de pachete de cisterne, în aproape toată citoplasma, explică particularităţile de colorabilitate din microscopia optică, iar localizarea perinucleară a complexului Golgi explică prezenţa haloului perinuclear.

Structura şi ultrastructura conferă acestei celule caracterele unei celule sintetizante şi secretante de polipeptide glicozilate.

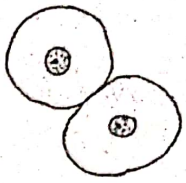


Fig. II.1.16. Adipocit brun – schemă în MO

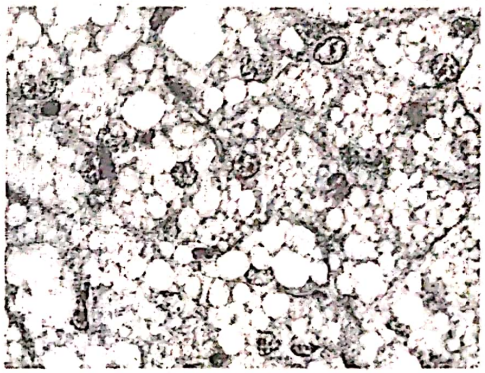


Fig. II.1.17. Adipocite brune – mediastin (HE, x 400)

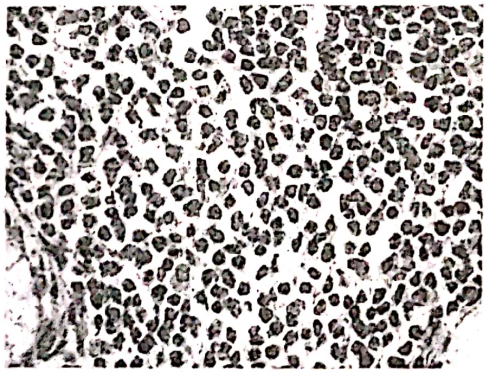


Fig. II.1.18. Plasmocite – colon (HE, x 400)

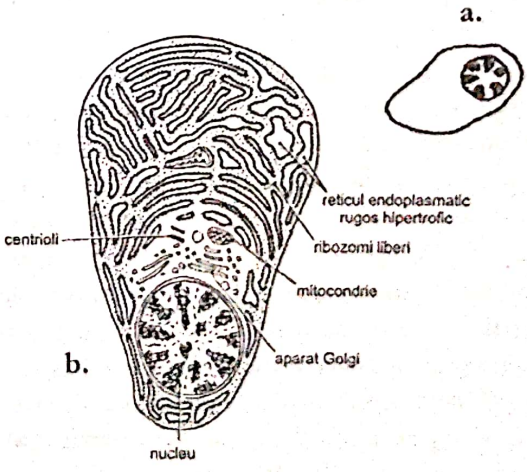


Fig. II.1.19. Plasmocit – (a) schemă în MO; (b) ultrastructură – schemă după (Poirier, Cohen, Bernaudin, 1977)

Scanned with OKEN Scanner

Produsul de sinteză al plasmocitelor este reprezentat de substanţe considerate, după migrarea în electroforeză, gamaglobuline şi, după structura chimică, glicoproteine. Acestea poartă denumirea de imunoglobuline – molecule plasmatice cu activitate de anticorpi (efectori ai răspunsului imun umoral).

Plasmocitele sunt în fapt **limfocite B activate** ca urmare a unei stimulări antigenice, principala lor **funcţie** constând în **sinteza de anticorpi**. Mai exact, ele reprezintă rezultatul unui proces imunologic de transformare blastică şi expansiune clonală la care este supusă subpopulaţia de limfocite B. Parte din limfocitele B, provenite din expansiunea clonală, vor evolua în continuare sub influenţa unor interleukine şi vor deveni plasmocite, producătoare de imunoglobuline (anticorpi).

Variaţia importantă a numărului şi densităţii plasmocitelor în ţesutul conjunctiv poate fi considerată expresia, la un moment dat, a proceselor de apărare prin anticorpi a organismului gazdă.

Plasmocitele au capacitate migratorie limitată şi o durată de viaţă scurtă (10-30 de zile).

Imunoglobulinele au o structură de tetramer, alcătuit din două lanţuri grele şi două lanţuri uşoare, toate acestea având câte o extremitate amino şi, respectiv, carboxiterminală. Dezvoltarea remarcabilă a imunologiei şi biologiei moleculare a permis să se demonstreze că lanţurile grele determină existenţa, la specia umană, a unui număr de cinci izotipuri (α, γ, μ, δ, ε), determinând clasele de imunoglobuline: IgA, IgG, IgM, IgD şi IgE. Prezentarea detaliată a structurii imunoglobulinelor nu face obiectul histologiei. Totuşi, menţionăm că, prin tratamentul enzimatic al acestor molecule, s-au putut diferenţia componentele care recunosc în mod specific determinanţii antigenici, anume lanţurile uşoare (domeniul variabil şi constant 1); ele realizează fragmentul de legare a antigenului, denumit Fab. Restul moleculei, rezultat al hidrolizei enzimatice, este reprezentat din celelalte domenii constante ale lanţurilor, care caracterizează un anumit fenotip.

Modalităţile prin care funcţionează plasmocitul, ca celulă efectoare şi producătoare de anticorpi, sunt prezentate, în literatura de specialitate, în cadrul sistemului imun.

1.2.2.2. MACROFAGUL

Deşi face parte din categoria celulelor migrate, din punct de vedere numeric, în multe varietăţi de ţesut conjunctiv, **macrofagul** se plasează pe locul doi, după fibroblast.

Originea macrofagelor (numite şi histiocite în ţesutul conjunctiv) este în **monocitele circulante**, care au capacitatea ca la un anumit semnal să migreze din sistemul vascular în ţesutul conjunctiv, unde, după ce se maturează, au o durată de viaţă de aproximativ 60 de zile.

Pe parcursul dezvoltării ştiinţelor morfologice s-a vorbit despre un sistem reticuloendotelial, apoi despre un sistem reticulohistiocitar, pentru ca, în jurul anilor 1970, van Fourth să introducă conceptul de **sistem mononuclear fagocitar**. Acest sistem poate fi caracterizat ca având trei compartimente: (*i*) **compartimentul central**, reprezentat de precursorii monocitopoezei, localizat în măduva osoasă hematogenă; (*ii*) **compartimentul de distribuţie**, reprezentat de monocitele circulante (cu o durată de existenţă în sânge de aproximativ 72 ore); (*iii*) **compartimentul tisular**, rezultat din migrarea monocitelor maturizate în perioada circulantă, la nivelul diferitelor ţesuturi.

Toţi membrii acestui sistem iau deci naştere din celule stem ale măduvei osoase hematogene, prezintă lizozomi, sunt capabili de fagocitoză şi posedă receptori pentru fragmentul Fc al imunoglobulinelor şi pentru complement.

Compartimentul tisular este reprezentat în principal de:

- histiocitele sau macrofagele ţesutului conjunctiv;
- celulele Kupffer hepatice;
- macrofagele organelor limfopoetice (splină, limfoganglioni);
- macrofage pulmonare;
- microglia sistemului nervos central;
- celulele dendritice epidermice – Langerhans;
- osteoclastele ţesutului osos.

Există **două forme** diferite de macrofage: **în repaus** şi **în activitate**. O altă clasificare defineşte macrofage **fixe**, existente într-un ţesut conjunctiv dat, şi macrofage **libere**, rezultate în urma acţiunii unui stimul exogen care facilitează migrarea lor în locul respectiv.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. II.1.20. Macrofag – schemă în MO

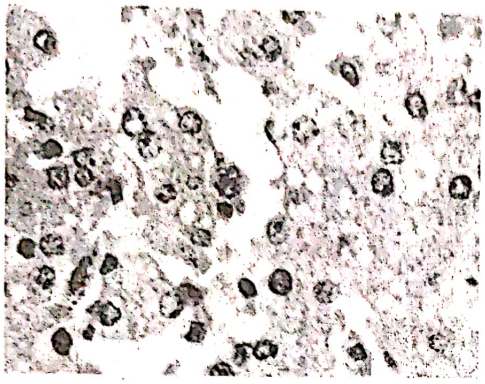


Fig. II.1.21. Macrofag – sinusoid hepatic (HE, x 400)

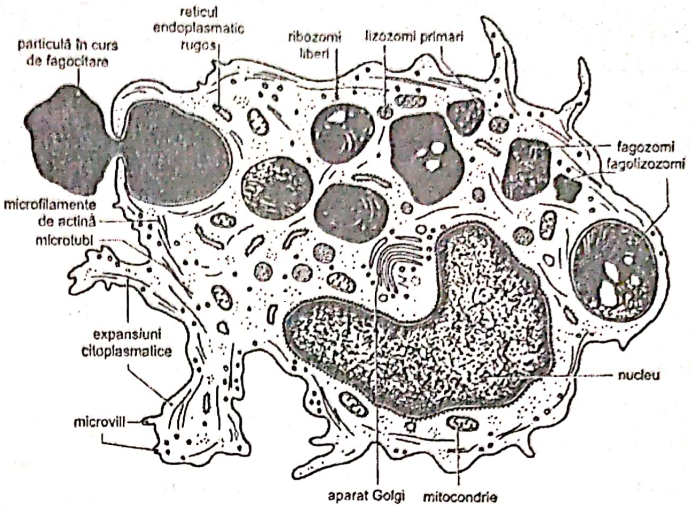


Fig. II.1.22. Macrofag – ultrastructură – schemă după (Poirier, Cohen, Bernaudin, 1977)

Din această succintă prezentare rezultă că macrofagele din ţesutul conjunctiv constituie o populaţie rezidentă, a căror reprezentare numerică este dependentă de funcţiile de apărare ale organismului.

Morfologia macrofagelor este deosebit de variată, datorită faptului că sunt celule mobile, cu capacitate de a migra din sânge în ţesutul conjunctiv şi, într-o oarecare măsură, de a-şi schimba sediul în cadrul ţesutului conjunctiv.

În microscopia optică (fig. II.1.20, fig. II.1.21), macrofagul în repaus este diferenţiat cu dificultate de fibroblast. Celula are formă neregulată, stelată sau de fus, cu un diametru care variază între 10-30 μm. Citoplasma poate să prezinte proprietăţi bazofile sau acidofile (în raport cu stadiul funcţional al celulei), limitele celulare fiind greu de observat. Nucleul, situat aproximativ în centrul geometric al celulei, este mic, hipercromatic, cu cromatină mai frecvent dispersată şi nucleol uneori prezent. Deosebirea este mai uşoară în cazul în care macrofagul este în activitate, desfăşurându-şi funcţia principală de fagocitoză.

Macrofagul în activitate prezintă o suprafaţă celulară neegală din care pleacă prelungiri cu aspect diferit (fie scurte şi boante, fie de tip filopodia, digitiforme, lungi), alături de invaginări şi falduri membranare. Nucleul este frecvent indentat pe o latură, reniform. În unele situaţii şi localizări, citoplasma sa prezintă vacuole şi incluzii variate: material lipidic, pigmenţi endogeni (bilirubină, hemoglobină, hemosiderină) sau pigmenţi exogeni (particule de carbon, siliciu etc.).

Microscopia electronică (fig. II.1.22) permite însă identificarea uşoară a macrofagului activ: nucleul este mic şi dens, neregulat şi indentat; citoplasma conţine RER şi REN bine dezvoltate, aparat Golgi perinuclear proeminent, mitocondrii, elemente de citoschelet (microfilamente de actină, microtubuli şi filamente intermediare), alături de o abundenţă de granule dense mici, de tip vezicule limitate de membrană, care sunt identificate ca lizozomi.

Prezenţa lizozomilor poate fi evidenţiată şi prin reacţii histochimice, cu fosfatază acidă. Expansiunile citoplasmatice de suprafaţă, alături de lizozomi, sunt indicatorul cel mai elocvent al capacităţii de fagocitoză.

Pe lângă acestea, există şi vacuole de endocitoză şi lizozomi secundari.

Structura şi ultrastructura macrofagelor sunt în deplină concordanţă cu modalităţile de reacţie ale acestor celule faţă de anumite agresiuni (specifice sau nespecifice) la care este supus organismul.

Macrofagul are **trei funcţii** principale: **funcţia de fagocitoză, funcţia de sinteză şi secreţie, funcţia de prezentare a antigenului,** acestea interferându-se reciproc.

Scanned with OKEN Scanner

- **Funcţia de fagocitoză**

La sfârşitul secolului al XIX-lea, fagocitoza a fost diferenţiată în funcţie de dimensiunea celulelor implicate (microfage şi macrofage) şi, respectiv, de dimensiunea materialelor fagocitate.

Actualmente, **fagocitoza** este definită ca una dintre proprietăţile celulare fundamentale, exprimată însă în condiţii deosebite şi manifestată prin capacitatea de a interioriza şi a digera materiale particulate (corpi străini, bacterii). Componentele sistemului mononuclear fagocitar – şi în special macrofagele ţesutului conjunctiv – s-au dovedit celule intens fagocitare, motiv pentru care literatura anglo-saxonă le-a denumit "celule gunoier" (*eng.* scavenger cells).

Procesul fagocitozei presupune aglomerarea celulelor fagocitare în focarul inflamator, adeziunea faţă de particula ce urmează a fi fagocitată, internalizarea ei prin endocitoză şi degradarea prin procese biochimice.

Afluxul de macrofage se realizează prin **factori chemotactici** care pot fi sistematizaţi în trei categorii:

- **de origine bacteriană**, de exemplu, peptide care conţin resturi de N-formil-metionină, provenite din metabolismul bacterian;
- **produşi de degradare tisulari**, de exemplu, fragmente de molecule ale matricei extracelulare, fragmente de molecule de colagen, de elastină, rezultate din efectul distructiv al agentului patogen;
- **produşi biologic activi**, de exemplu, componente ale sistemului complement (C3a, C5a, mai puţin C4a), leucotriene, tromboxan, prostaglandine, produse ca răspuns de celulele organismului gazdă.

Toate aceste substanţe au efect migrarea de celule fagocitare spre focarul inflamator. Într-o primă etapă se realizează un proces de marginaţie prin exprimarea selectinelor leucocitare şi a celor endoteliale. În a doua etapă, prin exprimarea moleculelor de adeziune tip Mac-1, LFA-1 şi ICAM-1 pe leucocite, respectiv pe endotelii, se realizează o adeziune favorabilă procesului de leucodiapedeză. În cadrul procesului de apărare, prin eliberare de PAF de la nivelul plachetelor şi a celulelor endoteliale se realizează şi o concentraţie locală de histamină, cu efecte de creştere a permeabilităţii capilare şi de încetinire a circulaţiei, elemente favorabile procesului de leucodiapedeză. Rezultatul final este o creştere numerică a celulelor fagocitare în zona de interes.

Macrofagele posedă receptori de membrană care recunosc resturi glucidice ale unor particule (bacterii), fragmentele Fc ale imunoglobulinelor şi fracţiunea C3b a complementului. Membrana fagocitelor este, de asemenea, capabilă să adere de unele suprafeţe prin legături hidrofobe. Prin cele trei tipuri de receptori, macrofagul realizează o endocitoză receptor-mediată faţă de particule (bacterii) care au în structura lor de suprafaţă resturi glucidice sau sunt opsonizate prin molecule de imunoglobuline sau complement. Se realizează astfel un mecanism de endocitoză din receptor în receptor, descris sub denumirea de "mecanism în fermoar" (*eng.* zipper). Rezultatul constă în consumul de membrană plasmatică şi formarea unui endozom (fagozom).

În momentul adeziunii membranei plasmatice cu particula de fagocitat, a putut fi demonstrată o polimerizare a moleculelor de actină, α-actinină şi miozină, cu formare de microfilamente care antrenează apariţia de pseudopode. Acest mecanism este responsabil pentru formarea fagozomului. Prezenţa intracitoplasmatică a fagozomului generează şi o cascadă de procese biochimice care, plecând de la NADPH şi NADPH-oxidază, are drept rezultat producerea de radicali oxigenaţi liberi cum ar fi superoxidul, peroxizii, oxigenul "singlet", precum şi producerea de compuşi halogenaţi cu potenţial deosebit bactericid. În mod aproape simultan, prin creşterea calciului intracitoplasmatic şi a altor componente, iau naştere grupuri de substanţe numite generic fusogeni, care facilitează adeziunea între fagozom şi lizozom. Formându-se un fagolizozom, enzimele lizozomale vor acţiona litic asupra componentelor structurale ale materialului fagocitat.

Lizozomii includ cel puţin 40 de tipuri diferite de hidrolaze acide (sulfataze, proteaze, nucleaze, lipaze, glicozidaze), pe seama cărora are loc degradarea completă a materialului fagocitat. Toate aceste enzime necesită un mediu acid pentru o funcţionare optimă, de aceea membranele lizozomale conţin pompe protonice care activează transportul ionilor de hidrogen în lizozomi, menţinând în interior un pH de 5.

Scanned with OKEN Scanner

Majoritatea bacteriilor cu care organismul intră în contact este supusă acestui proces de degradare. El este ineficient însă în anumite condiţii, ca o consecinţă a proceselor de adaptare a speciilor faţă de unele bacterii (de exemplu: *Mycobacterium tuberculosis*, virusuri etc.).

- **Funcţia de sinteză şi secreţie**

A doua funcţie importantă a macrofagului este reprezentată de **capacitatea de sinteză şi secreţie.** În prezent sunt descrise o multitudine de molecule biologic active produse de macrofage, care intervin în declanşarea şi realizarea răspunsului imun, în reacţia de hipersensibilitate imediată şi în inflamaţie. Ele pot fi sistematizate în **citokine, enzime şi alţi produşi.**

Până în prezent au fost evidenţiate peste 100 de citokine, care se pot diferenţia prin: structură chimică, codificare genetică şi efecte biologice. Datorită multitudinii de celule producătoare, în literatura de specialitate a apărut o terminologie în care moleculele produse de limfocite au fost denumite limfokine, cele produse de macrofage au fost denumite monokine, iar în cazul unor interacţiuni între celulele mononucleare, s-a utilizat şi termenul de interleukine. Pentru a se evita confuziile, se acceptă în prezent termenul de citokină, prin care se înţelege o moleculă biologic activă, cu efect asupra altor categorii de celule. Din categoria citokinelor fac parte IL, IFN, CSF, FGF, PGF, TGF, eritropoetina şi TNF.

Spre deosebire de hormoni, aceste substanţe nu sunt produse de structuri specializate de tip glandular. Au proprietatea de a acţiona la distanţă (model endocrin), în vecinătate (model paracrin) sau chiar asupra celulei producătoare (model autocrin). S-a putut constata că o serie de citokine are efecte similare sau sinergice pe celula ţintă şi invers, poate să acţioneze diferit în raport cu celula ţintă.

Majoritatea citokinelor sunt peptide sau glicoproteine cu greutate moleculară între 6-60 kDa. Ele acţionează în concentraţii extrem de mici asupra unor receptori specifici, pe celula ţintă. În condiţii obişnuite numai câteva dintre citokine (TGF-β, eritropoetina, M-CSF) pot fi detectate cantitativ în sânge.

Există cercetări care consideră că sinteza acestora poate fi realizată exclusiv prin ARN, fără intervenţia ADN.

Prin capacitatea macrofagelor de a produce o varietate de citokine, aceste celule sunt considerate ca aparţinând categoriei de celule implicate în răspunsul imun. Multe dintre citokine intervin atât în răspunsul de apărare specific, cât şi în cel nespecific.

Macrofagele reprezintă şi o populaţie cu un mare potenţial de sinteză şi de eliminare a unor substanţe biologic active de tip enzimatic, cum ar fi: colagenaza, elastaza, lizozimul, prostaglandine, leucotriene şi peroxizi ai hidrogenului. Eliberarea de proteaze neutre şi glicozaminoglicozidaze facilitează migrarea acestora în ţesutul conjunctiv.

În cursul dezvoltării şi maturării macrofagelor, ele exprimă pe suprafaţa lor, ca molecule transmembranare, receptori pentru: Fc (în principal Fcγ), IL-2, IFN, CR1. Alţi markeri macrofagici mai sunt consideraţi: ATP-aza, 5-nucleotidaza şi, pentru anumite forme (celula Kupffer), peroxidaza.

- **Funcţia de prezentare a antigenului**

Macrofagele au şi proprietatea de a fi **celule prezentatoare de antigen.** Pentru a înţelege modalitatea de realizare a acestei funcţii sunt necesare o serie de noţiuni de imunologie, pe care le vom trece în revistă succint. Cercetări imunologice complexe au evidenţiat prezenţa a două mari clase de limfocite – de tip B şi de tip T – capabile să răspundă faţă de stimulii antigenici.

Limfocitele B au capacitatea ca, prin receptorii de natură imunoglobulinică, să recunoască antigene de natură polizaharidică sau lipopolizaharidică, cu epitopi repetitivi şi cu organizare lineară. Contactul cu astfel de antigene (denumite şi timo-independente) poate determina un răspuns imun prin limfocitele B, având ca rezultat final producerea de imunoglobuline (anticorpi).

A doua categorie de antigene cu care se confruntă organismul sunt antigene numite de tip conformaţional; ele nu au o organizare lineară şi conţin o multitudine de epitopi diferiţi, fapt care împiedică recunoaşterea acestora în mod nemijlocit de către limfocitele B. Aceste antigene, pentru a putea fi recunoscute, trebuie să parcurgă etape de preluare, prelucrare şi prezentare a lor, către celulele sistemului imun (mai exact, către limfocitele T, motiv pentru care sunt denumite şi timo-dependente). Printre celulele capabile să

Scanned with OKEN Scanner

realizeze prezentarea antigenelor se înscriu şi macrofagele.

Macrofagele înglobează molecule antigenice prin mecanismele obişnuite de endocitoză după care, prin intervenţia lizozomilor, le fragmentează în peptide scurte (10-16 aminoacizi). În paralel, ele sintetizează antigenele de histocompatibilitate de clasă II. Iniţial, peptidul este aranjat într-o "cupă" pe care o realizează acest antigen intracelular. Ulterior, la suprafaţa celulei este exprimată molecula antigenului de histocompatibilitate, cu peptidul aranjat în cupa sa. Limfocitele T au capacitatea de a recunoaşte în mod simultan peptidul ca fracţiune antigenică exogenă şi antigenul de histocompatibilitate de clasă II. Atât macrofagul, cât şi limfocitul T posedă şi alte molecule de adeziune care sunt indispensabile procesului de recunoaştere de către limfocitul T a antigenelor de tip conformaţional. Detalii referitoare la aceste molecule de adeziune sunt prezentate, în literatura de specialitate, în cadrul sistemului imun.

❒ Complexul major de histocompatibilitate

Complexul major de histocompatibilitate (CMH) este reprezentat de un **grup de gene** cu rol în codificarea unei serii de molecule, care sunt exprimate pe suprafaţa celulelor nucleate şi formează antigenele de histocompatibilitate, cu caracter de aloantigene.

Aceste antigene au fost evidenţiate iniţial, în 1938, la şoarece. Autorul descoperirii, geneticianul american Peter Gorer, a stabilit legătura acestora cu fenomenul de acceptare sau rejecţie a unei grefe provenite de la indivizi diferiţi, în cadrul aceleiaşi specii. Douăzeci de ani mai târziu, în 1958, cercetătorul francez Jean Dausset a descris pe suprafaţa leucocitelor umane molecule similare, pe care le-a denumit **antigene leucocitare umane (HLA)**.

O Aspecte genetice

Genele CMH, care codifică **moleculele HLA**, au drept caracteristică un mare polimorfism. Ele se găsesc localizate la om pe lanţul scurt al cromozomului 6. Există două grupe de gene, de clasă I şi de clasă II, la care se ataşează, oarecum convenţional, o familie de gene de clasă III – care codifică unele molecule ale sistemului complement. **Genele de clasă I** cuprind grupa A (24 alele), grupa B (50 alele) şi grupa C (11 alele). **Genele de clasă II** cuprind grupa D cu loci DR (20 alele), DQ (9 alele) şi DP (6 alele). **Genele de clasă III** codifică factorul C4, Bb şi C2 din sistemul complement.

Transmiterea genelor CMH se face **autosomal, codominant**, în bloc, sub formă de haplotip. Din acest motiv într-o familie, între fraţi (surori) poate să apară: (*i*) identitate, în 25% dintre cazuri, când descendenţii primesc acelaşi haplotip matern şi acelaşi haplotip patern; (*ii*) semiidentitate, în 50% dintre cazuri, când descendenţii iau un singur haplotip identic, fie matern, fie patern; (*iii*) neidentitate, în 25% dintre cazuri, când urmaşii au haplotipuri matern şi patern diferite.

O Aspecte imunologice

Moleculele codificate de CMH se găsesc inserate în membranele celulare şi sunt permanent reînnoite; de exemplu, molecula de clasă II se reînnoieşte la fiecare 10-15 ore. Aceste molecule se găsesc şi sub formă solubilă, în lichidul de ascită, plasmă, spermă.

Prezentăm, în continuare, câteva date referitoare la localizarea, structura şi funcţia moleculelor HLA.

O Molecula HLA de clasă I

Moleculele HLA de clasă I se găsesc pe toate celulele nucleate ale organismului; ele lipsesc de pe suprafaţa hematiilor. Ţesuturile şi organele fiind formate din celule, se utilizează şi termenul de antigene tisulare. Ţesutul osos, cartilaginos şi nervos conţin mai puţine antigene de histocompatibilitate.

Antigenul HLA de clasă I este un lanţ polipeptidic (339 aminoacizi glicozilaţi) cu o greutate moleculară de 45 kDa, asociat noncovalent cu un polipeptid de 12 kDa, β2-microglobulina, care nu este codificată în CMH. Lanţul polipeptidic are trei domenii extracelulare, denumite α1, α2, α3, o regiune transmembranară şi o porţiune intracitoplasmatică. Domeniul α1, aminoterminal, are câteva zone hipervariabile. O enzimă specifică (papaina) eliberează prin hidroliză domeniile extracelulare. Prin analogie cu molecula de imunoglobulină, lanţul peptidic este un lanţ greu, iar β2-microglobulina un lanţ uşor, care stabilizează conformaţional antigenul de clasă I.

Prin analiza cu raze X şi cristalizare s-a putut determina structura spaţială a moleculei. Printr-o aranjare particulară, domeniile α1 şi α2 realizează

Scanned with OKEN Scanner

un şanţ format din 8 foiţe (similar unui buzunar), reprezentând sediul în care se fixează fracţiunea peptidică a unui heteroantigen. Se consideră că, în lipsa unui heteroantigen, acest spaţiu conţine un peptid propriu (*eng.* self-peptide).

O Molecula HLA de clasă II

Moleculele HLA de clasă II au o distribuţie mult mai restrânsă, fiind prezente, în condiţii fiziologice, pe limfocitele B şi celulele sistemului mononuclear fagocitar (de exemplu, celulele Langerhans, celulele dendritice) – adică, pe celulele prezentatoare de antigene. În condiţii patologice pot apare şi pe alte celule (de exemplu, pe limfocitele T activate).

Antigenul HLA de clasă II este un heterodimer, alcătuit din două lanţuri polipeptidice, α (30 kDa) şi β (26 kDa). El conţine patru domenii extracelulare α1, α2, β1 şi β2, fiecare monomer având o porţiune transmembranară şi o porţiune intracitoplasmatică. Lanţurile polipeptidice sunt glicozilate şi prezintă punţi disulfidice.

O Rolul imunologic al antigenelor HLA

După cum am menţionat anterior, antigenele timo-dependente nu pot fi recunoscute în stare nativă de către limfocitele T. Recunoaşterea acestor antigene, fragmentate în peptide de către celulele imunocompetente, se face numai prin identificarea simultană a fragmentului peptidic şi a moleculei HLA asociate. Fenomenul se realizează numai în situaţia în care celula prezentatoare de antigen şi limfocitul T au antigene HLA identice (adică aparţin aceluiaşi individ). Evidenţierea şi descrierea fenomenului a fost realizată în 1974 de Zinkernagel şi Doherty, sub denumirea de restricţie alogenică.

Moleculele HLA de clasă I realizează două funcţii importante, în cadrul răspunsului imun şi în cadrul rejecţiei grefei alogenice. Într-un răspuns imun, moleculele rezultate ca urmare a unei infecţii virale sau cu microorganisme intracelulare sunt exprimate şi integrate în membrana macrofagelor, împreună cu antigenele HLA de clasă I. În acest moment, macrofagul manifestă apartenenţa la propriul organism şi indică faptul că a fost infectat; celula poate fi recunoscută de limfocitul T (citotoxic) şi devine celulă ţintă. Într-o situaţie similară, o moleculă rezultată din metabolismul deviat al unei celule tumorale devine antigenică şi poate fi recunoscută de limfocitul T (citotoxic). În reacţia de respingere a grefei, antigenele HLA de clasă I neautologe sunt recunoscute, determinând răspuns imun prin citotoxicitate.

Moleculele HLA de clasă II, specifice celulelor prezentatoare de antigen, ocupă un loc central în răspunsul imun faţă de antigenele timo-dependente. Ele asigură prezentarea peptidelor rezultate din degradarea intracelulară a antigenului, complexul format la suprafaţa celulară permiţând recunoaşterea de către limfocitele T şi, implicit, activarea lor. Particularitatea unui individ de a fi "bun răspunzător" faţă de un stimul antigenic este strâns legată de structura biochimică a moleculei HLA de clasă II. Se consideră că moleculele HLA de clasă II aloantigenice (de la un alt antigen) sunt recunoscute ca autoantigene modificate, contribuind astfel la răspunsul de respingere a grefei.

În concluzie, prin polimorfismul şi modul lor de transmitere, moleculele HLA determină existenţa unor aloantigene variate, conferind o "personalitate imunologică" fiecărui individ din cadrul unei specii. Aceste antigene fac intolerabilă alogrefa, dar, în acelaşi timp, reglează cu o mare fineţe răspunsul imun mediat celular sau umoral faţă de antigenele timo-dependente.

1.2.2.3. MASTOCITUL

Mastocitul a fost descris pentru prima dată de Paul Ehrlich, care a constatat prezenţa în citoplasmă a numeroase **granulaţii**, considerate ca fiind preluate din mediul extracelular. Denumirea de mastocit are la bază termenul german mastzelle, care înseamnă celulă "îngrăşată". Ulterior s-a demonstrat că aceste granulaţii sunt rezultatul unei activităţi de **sinteză şi stocare** a unor **produse biologic active**, pe care celula le poate elibera prin **exocitoză**.

Originea acestei celule este la nivelul măduvei osoase hematopoetice, fiind acceptată existenţa unui **precursor** care se dezvoltă în paralel cu precursorii celorlaltor serii sanguine. Deşi între mastocite şi polimorfonuclearele bazofile există asemănări structurale (acelaşi tip de receptori şi acelaşi tip de granulaţii), cele două tipuri celulare sunt complet diferite şi au precursori separaţi. Precursorul liniei mastocitare este influenţat de un factor de creştere specific, numit SCF; el acţionează pe un receptor codificat de o protooncogenă.

Scanned with OKEN Scanner

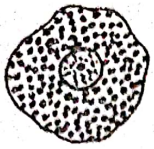


Fig. II.1.23. Mastocit – schemă în MO

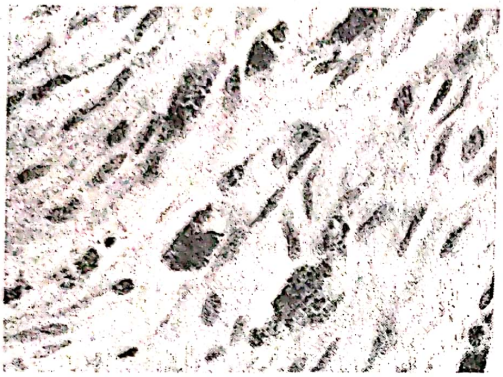


Fig. II.1.24. Mastocite
– țesut conjunctiv propriu-zis (albastru de toluidină, x 400)

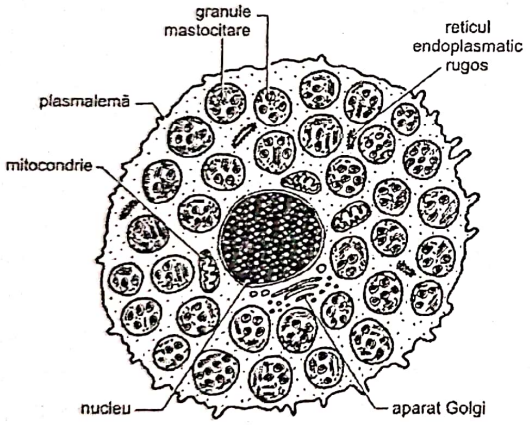


Fig. II.1.25. Mastocit – ultrastructură
– schemă după (Poirier, Cohen, Bernaudin, 1977)

Din măduva hematogenă, acest precursor migrează în țesuturi ca celulă agranulară, într-o perioadă foarte precoce a dezvoltării embrionare.

În microscopia optică (fig. II.1.23, fig. II.1.24), mastocitul apare ca o celulă de obicei rotundă sau ovală, cu un diametru în jur de 20-30 µm, cu nucleu situat central, sferic, relativ mic comparativ cu dimensiunea celulei, cu 1-2 nucleoli evidenți și cromatină fin granulară. Citoplasma, bazofilă, este cel mai adesea ocupată de numeroase granule, și acestea intens bazofile. Aceste granule, delimitate de membrană, au dimensiuni de 0,3-0,8 µm și, frecvent, pot masca nucleul. Astfel, celula este greu de identificat în colorația de rutină, dar poate fi evidențiată prin colorații speciale. Datorită conținutului în heparină (glicozaminoglican sulfatat – heparansulfat), granulele sunt metacromatice (culoarea virând din albastru în roșu magenta) în cazul utilizării de coloranți derivați ai anilinei.

Microscopia electronică (fig. II.1.25) evidențiază un conținut redus în organite celulare: RER dispersat, puține mitocondrii, complex Golgi mic, dar relevă diferențe în forma, dimensiunile și conținutul granulelor, existând variații chiar în aceeași celulă. Conținutul granulelor poate fi fin granular, lamelar concentric sau cu zone electron-clare situate central, înconjurate de zone electron-dense; se consideră că aceste diferențe sunt legate de gradul de maturare.

Din punct de vedere chimic granulele conțin, în afară de **heparină** (factor anticoagulant, lipolitic), **histamină**, **condroitinsulfat**, **proteaze neutre** (rol în clivarea proteinelor pentru activarea complementului și, consecutiv, în amplificarea răspunsului inflamator), enzime de tip **triptază** și **chimază**, **aril-sulfatază** (inactivator pentru leucotrienele C, limitând răspunsul inflamator), **β-glucuronidază**, **ECF**, **NCF**, **catepsină G**. Aceste substanțe poartă denumirea de **mediatori primari** sau **preformați**. În interiorul granulațiilor, histamina (cation) este legată electrostatic de proteoglicani (anioni). În plus, mastocitele pot sintetiza, din precursori ai acidului arahidonic membranar, **leucotriene** C_4 și D_4 și **prostaglandine** D_2, considerate **mediatori secundari** sau **neoformați**.

Mastocitele se găsesc frecvent în vecinătatea capilarelor sanguine, în special la nivelul tubului digestiv și căilor respiratorii, mezenterului și epiplonului; apar, de asemenea, în dermul pielii. Ansamblul populației mastocitare conține însă **două tipuri celulare** diferite, în special prin localizare și prin conținutul granulelor: **mastocite ale țesutului conjunctiv propriu-zis** și **mastocite ale mucoaselor**.

Mastocitul mucoaselor conține în granulații mai mult condroitinsulfat decât heparansulfat și triptază; se maturează sub influența IL-3, are o durată medie de viață de aproximativ 40 zile și este intens producător de leucotriene (în special de tip C_4). **Mastocitul țesutului conjunctiv**

Scanned with OKEN Scanner

Inv. 348530
BIBLIOTEC U.M.F. IAŞI
Cota I 11779

conţine în granulaţii heparansulfat, triptază şi chimază; se maturează sub influenţa FGF, are o durată medie de viaţă de luni până la ani şi este intens producător de prostaglandine (în special de tip D_2). Cele două tipuri pot fi diferenţiate dacă se utilizează o tehnică de coloraţie cu albastru alcian şi safranină: granulaţiile din mastocitele mucoaselor se colorează în albastru şi brun, pe când granulaţiile din mastocitele ţesutului conjunctiv propriu-zis – numai în albastru.

Caracteristica mastocitelor este prezenţa, pe suprafaţa lor membranară, de **receptori de mare afinitate faţă de IgE**. Receptorul conţine un lanţ α (cu un segment scurt intracelular şi un segment lung extracelular), un lanţ β (care formează două bucle extracelulare) şi două lanţuri γ (legate extracelular prin punţi disulfidice). IgE se leagă prin Fc de lanţul α, celelalte lanţuri având rol de transductor. Acest receptor, numit FcεRI, are o densitate de $2x10^5$/celulă, la mastocitele mucoaselor, şi $3x10^4$/celulă la mastocitele ţesutului conjunctiv propriu-zis. La om mastocitele leagă, cu mai mică afinitate, şi IgG4. Mastocitele mai conţin şi receptori pentru fracţiunile C3a şi C5a ale complementului.

Histofiziologia mastocitelor se datorează capacităţii acestora ca, sub influenţa unor stimuli, să **elimine** prin **exocitoză** conţinutul granulaţiilor (mediatori preformaţi) şi, în acelaşi timp, să **sintetizeze** pe seama fosfolipidelor membranare substanţe biologic active (mediatori neoformaţi).

Degranularea poate fi produsă în mod direct de unele substanţe chimice (unele anestezice, veninuri, alcool), prin legarea fracţiunilor C3a şi C5a, sau prin ataşarea unui antigen (alergen) la cel puţin două molecule de IgE fixate pe FcεRI. Într-o primă etapă se realizează exocitoza granulaţiilor, cu eliminarea mediatorilor preformaţi. La scurt timp, prin activarea unor enzime (în principal fosfatidil-colina), se produce un influx intracelular de ioni de calciu şi are loc activarea fosfolipazei A_2, rezultând acid arahidonic. Din acidul arahidonic, pe calea lipo-oxigenazei se produc leucotriene, iar pe calea ciclo-oxigenazei se produc prostaglandine şi tromboxani. În paralel, se sintetizează PAF şi o serie de citokine. Toţi aceşti mediatori au ca principale efecte: creşterea permeabilităţii capilare, chemotactism, contracţia musculaturii netede şi stimularea secreţiei, în special de mucus.

În condiţii fiziologice procesul de degranulare este moderat; heparina eliberată acţionează ca şi cofactor asupra lipoprotein-lipazei, contribuind astfel la reglarea lipemiei. Prin mediatorii vasoactivi şi chemotactici mastocitele sunt implicate în procesele de apărare nespecifică, contribuind la afluxul de leucocite în zonele în care urmează ca, prin fagocitoză, să se îndepărteze agenţi nocivi (bacterii). Prin acţiunea asupra eozinofilelor mastocitele sunt implicate şi în apărarea antiparazitară.

Există însă în ansamblul populaţiei un procent de 10-15% persoane care reacţionează printr-o hiperproducţie de IgE faţă de unele substanţe. Aceste substanţe sunt extrem de diferite, exemple fiind polenul plantelor, substanţe din blana animalelor, din penajul păsărilor, excremente de acarieni, unele produse alimentare (lapte, ou, carne de peşte) sau vegetale (căpşuni, fragi, zmeură). Persoanele cu această reactivitate deosebită au anumite caracteristici ale sistemului imun şi sunt denumite **persoane atopice**.

În cazul lor, la primul contact cu un alergen se produc mari cantităţi de IgE, care sunt imediat fixate pe mastocite, unde persistă o perioadă îndelungată de timp. La al doilea contact cu exact acelaşi alergen se va produce, prin intermediul lui, legarea prin pontaj (în punte) a Fab de cel puţin două molecule de IgE. Rezultatul va fi eliminarea masivă de mediatori preformaţi şi neoformaţi, producându-se o importantă creştere a permeabilităţii capilare, contracţia musculaturii netede şi hipersecreţie mucoasă; va urma apoi un aflux de leucocite. Toate aceste modificări, reprezentând fenomene patologice, sunt caracteristice reacţiilor alergice şi se pot manifesta ca şoc anafilactic, urticarie, rinite, conjunctivite, boală astmatică etc.

2. VARIETĂŢI DE ŢESUT CONJUNCTIV

Ţesutul conjunctiv, prin localizarea, structura şi multiplele funcţii pe care le îndeplineşte, prezintă o multitudine de varietăţi. O clasificare didactică diferenţiază **trei tipuri** principale: **ţesutul conjunctiv propriu-zis, ţesutul conjunctiv cu proprietăţi speciale şi ţesutul conjunctiv specializat.**

Scanned with OKEN Scanner

Ţesutul conjunctiv propriu-zis, în funcţie de raportul existent între elementele constituente (matrice extracelulară nefibrilară şi fibrilară, celule) include câteva categorii diferite, şi anume: **ţesutul conjunctiv lax, ţesutul conjunctiv dens, ţesutul conjunctiv reticular, ţesutul conjunctiv elastic, ţesutul conjunctiv mucos.**

Ţesutul conjunctiv cu proprietăţi speciale este o varietate heterogenă, în care celulele conjunctive sunt diferenţiate şi specializate pentru anumite funcţii – exemplul cel mai elocvent fiind **ţesutul adipos.**

Ţesutul conjunctiv specializat se prezintă sub forma a două varietăţi – **ţesutul cartilaginos** şi **ţesutul osos** – în care atât celulele proprii, cât şi matricea extracelulară sunt specializate, în principal, pentru funcţia de susţinere a organismului, intrând în structura scheletului.

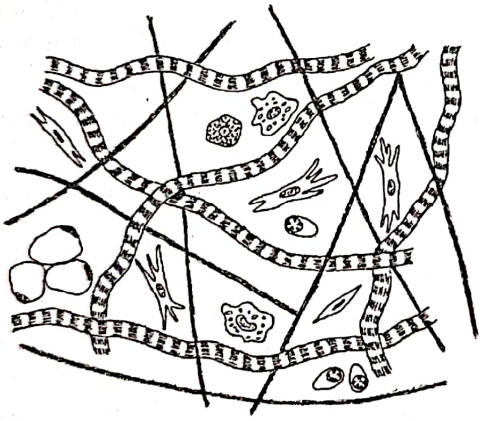


Fig. II.2.1. Ţesut conjunctiv lax – schemă în MO

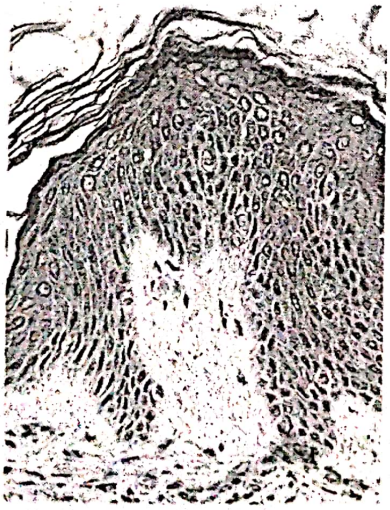


Fig. II.2.2. Ţesut conjunctiv lax – derm papilar (HE, x 200)

Uneori, în literatura histologică, sângele este considerat ca o varietate de ţesut conjunctiv cu matrice lichidă şi cu proteine capabile în anumite situaţii de a se organiza fibrilar (de exemplu, fibrina rezultată din procesul de coagulare). Dacă, din punct de vedere strict descriptiv, considerarea sângelui ca ţesut conjunctiv are o anumită justificare, considerente histogenetice şi funcţionale nu justifică această încadrare.

2.1. ŢESUTURI CONJUNCTIVE PROPRIU-ZISE

Diferitele tipuri de **ţesut conjunctiv propriu-zis** se deosebesc prin maniera de organizare a componentelor principale, existând, după cum s-a menţionat anterior, o cantitate relativă de matrice extracelulară nefibrilară, fibrilară şi de celule. Diferenţele cantitative ale raportului acestora variază în raport cu localizarea, existând o corelaţie certă între histoarhitectonică şi funcţia ce urmează a fi îndeplinită.

2.1.1. ŢESUTUL CONJUNCTIV LAX

Ţesutul conjunctiv lax se caracterizează prin prezenţa în **proporţii aproximativ egale** a celor trei componente: celule, fibre, matrice extracelulară nefibrilară (fig. II.2.1).

În histologia clasică a mai fost denumit şi **areolar** – după modul de aranjare a fibrelor, **difuz** – după larga lui distribuţie, şi **celular** – datorită prezenţei în număr relativ mare, atât a celulelor autohtone, cât şi a celor migrate.

Fibrele de colagen, reticulare şi elastice sunt dispersate sau, uneori, organizate într-o reţea tridimensională, determinând existenţa unor spaţii areolare, care conţin substanţă fundamentală abundentă şi celule.

Aici, colagenul nu formează mănunchiuri groase de fibre – fibrele sunt individualizate, realizează traiecte sinuoase şi au orientări variate. Celulele proprii şi migrate se găsesc în raport diferit, dependent de funcţionalitatea ţesutului la un moment dat.

În general predomină fibroblastele şi macrofagele, iar în unele teritorii sunt prezente şi adipocite albe solitare sau în grupe mici.

Scanned with OKEN Scanner

O caracteristică a acestei varietăţi este prezenţa de fibre nervoase mici şi de numeroase capilare sanguine care asigură, prin intermediul substanţei fundamentale, totalitatea schimburilor hidroelectrolitice, gazoase şi nutritive între sânge şi diferite celule.

Asocierea strânsă cu capilarele sanguine permite migrarea prin diapedeză a leucocitelor în ţesutul conjunctiv lax, acesta reprezentând sediul apărării nespecifice tradusă morfologic prin apariţia reacţiei de inflamaţie acută. De asemenea, în ţesutul conjunctiv lax iau naştere capilarele limfatice.

La nivelul mucoaselor, în ţesutul conjunctiv lax se organizează ţesutul limfatic ataşat mucoaselor, formându-se astfel o barieră de apărare specifică la acest nivel.

Ţesutul conjunctiv lax este **cea mai răspândită varietate în corpul omenesc**, fiind prezent în locuri în care nu este necesară o rezistenţă mare la un stress mecanic. Participă la edificarea stromei diferitelor organe, uneori ca septuri care delimitează lobuli; astfel, el umple toate spaţiile între celulele sau grupele celulare care intră în structura organelor.

Prin intermediul membranei bazale vine în contact cu ţesutul epitelial de tapetare, formând corionul mucoaselor sau lamina propria şi dermul superficial (papilar) (fig. II.2.2). Intră în alcătuirea seroaselor care formează marile cavităţi naturale (peritoneu, pleură, pericard), precum şi a meningelui moale. Realizează teci conjunctive în jurul fibrelor nervoase şi tunica externă (adventicea) vaselor sanguine.

Observaţie
O particularitate o prezintă ţesutul conjunctiv lax care alcătuieşte **corionul mucoasei uterine** sau **endometrul**, deoarece fibroblastele din această structură prezintă receptori pentru hormonii gonadali feminini (estrogen, progesteron); acest fapt determină o hormono-dependenţă care se manifestă morfologic şi are importanţă funcţională în cadrul ciclului endometrial şi al transformărilor endometrului din cursul sarcinii.

Fig. II.2.3. Corion de apărare – vilozitate intestinală (HE, x 200)

Observaţie
Un alt tip de corion cu proprietăţi aparte este cel de la nivelul mucoasei tubului digestiv – în special în intestinul subţire, în axul vilozităţilor, unde se remarcă, în condiţii fiziologice, un număr extrem de mare de celule migrate, implicate în apărare: limfocite, plasmocite, macrofage. Din acest motiv, în histologia clasică se utilizează termenul generic de "**corion de apărare**" (fig. II.2.3).

2.1.2. ŢESUTUL CONJUNCTIV DENS

Ţesutul conjunctiv dens se caracterizează prin **predominanţa fibrelor** ţesutului conjunctiv, frecvent organizate sub formă de mănunchiuri. După orientarea spaţială a componentelor fibrilare, se disting **două subtipuri: dens neregulat** sau **semiordonat** (în care mănunchiurile de fibre au orientări diferite) şi **dens regulat** sau **ordonat** (în care mănunchiurile de fibre au o organizare paralelă între ele).

2.1.2.1. ŢESUTUL CONJUNCTIV DENS SEMIORDONAT

Ţesutul conjunctiv dens semiordonat este format, în principal, din **colagen** (predominant de tip I), organizat sub formă de **fibre** care formează **fascicule** groase, orientate spaţial în mod variat, printre care apar dispersate reţele fine de fibre elastice (fig. II.2.4).

Fasciculele de colagen sunt împachetate atât de strâns, încât spaţiul pentru celule şi matricea extracelulară nefibrilară este limitat. Prezenţa

acestor fibre conferă acestei varietăţi rezistenţă, în special la forţe de tracţiune, şi o mai mare consistenţă. Celulele majoritare sunt fibroblastele şi mai ales fibrocitele, în timp ce celulele migrate sunt mai rare. Printre mănunchiurile de colagen apar arteriole şi venule. Din loc în loc, există mici insule de ţesut conjunctiv lax ce conţin capilarele necesare nutriţiei celorlalte elemente constitutive.

Această varietate de ţesut formează dermul profund al pielii, capsulele conjunctive care tapetează unele organe interne (splină, testicul, ficat, rinichi, limfoganglioni) şi, uneori, septurile, care compartimentează interiorul acestora, dura mater, precum şi tecile nervilor mari. În raport cu forţele mecanice care acţionează, se va organiza orientarea spaţială a mănunchiurilor de colagen realizând protecţie mecanică.

2.1.2.2. Ţesutul conjunctiv dens ordonat

Ţesutul conjunctiv dens ordonat este format din **fascicule** grosolane de **colagen** de tip I, împachetate strâns şi orientate pe direcţia de acţiune a forţelor mecanice de tracţiune, ceea ce conferă astfel o rezistenţă maximă. Matricea extracelulară nefibrilară este prezentă în cantitate redusă, iar celulele sunt în număr mic, fiind reprezentate, în principal, de fibrocite, dispuse printre fibre, cu axul lung paralel cu fasciculele de colagen. Această varietate formează structuri rezistente de susţinere şi protecţie: tendoane, ligamente, aponevroze, cornee, capsule de înveliş ale organelor.

- **Tendonul**

Tendonul, de formă aproximativ cilindrică şi de culoare alb-sidefie (datorată abundenţei de fibre de colagen), este situat în continuarea capetelor musculare şi se întinde până la nivelul unor structuri osoase pe care se inseră, transmiţând forţa de contracţie asupra acestora. Este foarte rezistent şi inextensibil.

Tendonul în totalitatea sa este alcătuit din fibre de colagen de tip I, orientate toate paralel între ele pe direcţia forţelor mecanice (fig. II.2.5). Pentru această localizare, în literatura de specialitate se foloseşte termenul de **fibre tendinoase**.

Între fibrele astfel arajate există un foarte mic spaţiu care conţine substanţă fundamentală. Microscopia electronică a evidenţiat o categorie de fibre cu diametrul de aproximativ 60 nm şi o a doua categorie, cu diametrul de 175 nm; proporţia între aceste două categorii variază de la tendon la tendon. S-au remarcat, de asemenea, foarte fine punţi transversale între fibrele de colagen.

Fibrocitele, denumite şi **tenocite**, se găsesc aliniate printre fibrele de colagen, aspectul conferit purtând denumirea de lanţuri tendinoase (fig. II.2.5). Prin compresiunile laterale, citoplasma este deformată, rezultând de-a lungul suprafeţei fibrocitelor şanţuri (sau creste de amprentă); din acest motiv, în secţiune transversală, forma tenocitelor apare stelată, cu prelungiri citoplasmatice care se insinuează între fibre. Datorită modului de aranjare, şi nucleul tenocitelor (cu cromatină condensată, dar fără nucleol evident) devine alungit (bastoniform).

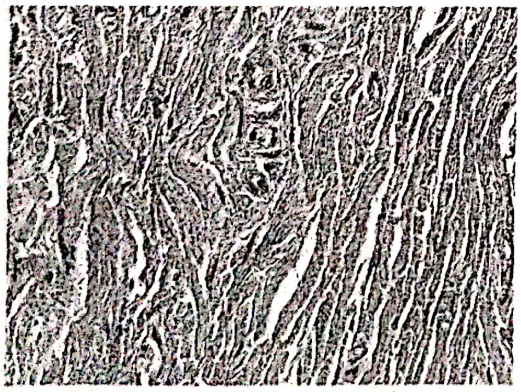


Fig. II.2.4. Ţesut conjunctiv dens semiordonat – derm reticular (Szekely, x 200)

Fig. II.2.5. Tendon (HE, x 200)

Scanned with OKEN Scanner

Frecvent, nucleii a două celule vecine sunt plasaţi la extremităţile alăturate ale acestora, rezultând un aspect bigeminat. Ultrastructural, citoplasma acestor celule conţine organitele celulare comune, puţin dezvoltate, şi citoscheletul caracteristic. Utilizarea experimentală a precursorilor colagenului, marcaţi cu radioizotopi, a evidenţiat un ritm redus de incorporare a acestora, ceea ce demonstrează existenţa unei activităţi de sinteză reduse la nivelul acestor celule, cu menţinerea unei funcţionalităţi la limita inferioară.

În raport cu dimensiunile tendoanelor, fibrele de colagen prezintă câteva particularităţi în dispunerea lor. În tendoane foarte mici fibrele de colagen se organizează într-un mănunchi subţire, având la periferie o peliculă de ţesut conjunctiv lax, care conţine capilare sanguine. În tendoanele de dimensiuni mai mari, în secţiune transversală, se remarcă grupuri constituite din câteva mănunchiuri de fibre de colagen, învelite în ţesut conjunctiv lax ceva mai abundent, în care există capilare, mici arteriole, venule şi fibre nervoase. Fiecare astfel de mănunchi reprezintă un fascicul tendinos. Ţesutul conjunctiv care delimitează aceste fascicule poartă denumirea de **peritenonium intern**. Fiecare grup format din mai multe fascicule tendinoase este delimitat la periferie de un strat de ţesut conjunctiv dens semiordonat, denumit **peritenonium extern**.

În unele situaţii (tendonul lui Achile), peritenoniumul extern este alcătuit din două foiţe tapetate cu fibrocite aplatizate şi care delimitează un mic spaţiu ocupat de un fluid asemănător lichidului sinovial.

Foiţa internă a peritenoniului extern este ataşată tendonului, în timp ce foiţa externă este ataşată structurilor înconjurătoare; se asigură astfel o uşoară alunecare a tendonului în timpul contracţiei musculare.

- **Aponevroza**

Aponevroza joacă rolul tendonului în raport cu anumite mase musculare mari şi aplatizate (de exemplu, drepţii abdominali). Macroscopic apare ca o structură de culoare, de asemenea, alb-sidefie. Microscopic (fig. II.2.6), aponevroza este alcătuită din suprapunerea unor **foiţe** formate

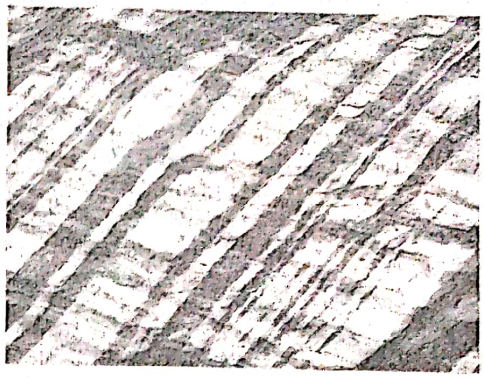


Fig. II.2.6. Aponevroză (Szekely, x 200)

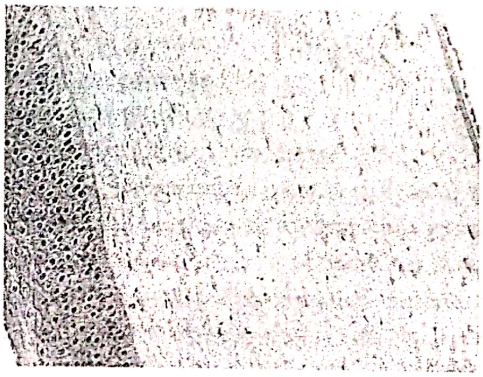


Fig. II.2.7. Cornee (HE, x 100)

din fascicule de fibre de colagen de tip I. În fiecare foiţă toate fasciculele sunt paralele între ele; direcţia fibrelor de colagen este însă diferită în foiţele care se suprapun. Foiţele sunt consolidate între ele prin fibre de colagen care trec din una în cealaltă. Fibrocitele sunt reduse la număr, comprimate, cu citoplasma etalată şi neregulată, consecinţă a compresiunii exercitate de fibrele de colagen.

Printre foiţele aponevrozei apar şi zone dispersate, formate din insule de ţesut conjunctiv lax, cu capilare şi fibre nervoase.

- **Corneea**

Corneea, localizată la polul anterior al ochiului, este alcătuită dintr-un epiteliu anterior şi un epiteliu posterior, între care se găseşte un ţesut conjunctiv dens ordonat, denumit şi ţesut propriu cornean. Acesta reprezintă aproximativ 90% din grosimea totală a corneei.

Microscopic (fig. II.2.7) ţesutul propriu cornean este alcătuit din peste 200 **lamele** de circa 0,2 µm grosime. Ca şi la aponevroză, în fiecare

Scanned with OKEN Scanner

lamelă fibrele de colagen de tip I sunt aranjate paralel între ele şi orientate diferit faţă de lamelele vecine, sub un unghi de aproape 90°. Spre deosebire de tendon şi aponevroză, fibrele de colagen nu formează mănunchiuri.

Fibrocitele (denumite în această localizare şi **keratocite**) se găsesc între lamele. Datorită aplatizării prin compresiune, celulele capătă o formă care a fost comparată cu un fluture cu aripile deschise. Nucleii sunt turtiţi, citoplasma prezintă prelungiri lungi care se insinuează printre fibrele de colagen, fiind deformate prin îndoire în unghi drept. Pentru prelungiri rezultă astfel un aspect de "baionetă" (evidenţiabil prin tehnicile cu impregnare cu aur), modalitatea de dispunere conferind o mai bună coeziune între lamele.

Matricea extracelulară nefibrilară este relativ abundentă şi conţine, în principal, keratansulfat, alături de cantităţi mai mici de condroitin-4 şi condroitin-6-sulfat.

Lipsa de vascularizaţie a corneei este una dintre explicaţiile transparenţei sale.

Fig. II.2.8. Ţesut reticular – reţea cu ochiuri mari şi mici – stromă limfoganglion (impregnare argentică, x 200)

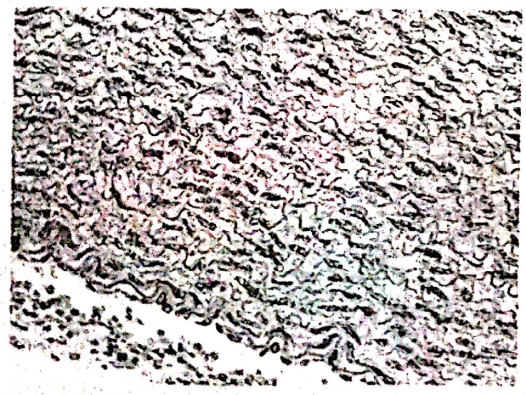


Fig. II.2.9. Ţesut elastic lamelar – aortă (orceină, x 200)

La nivelul corneei, orientarea fibrelor de colagen nu este dată de acţiunea forţelor mecanice. Se consideră că este o orientare de tip special, care contribuie la transparenţa şi la capacitatea de refracţie a corneei (fibrele au acelaşi indice de refracţie). Proteoglicanii din matricea extracelulară menţin un grad constant de hidratare care, de asemenea, are rol în menţinerea transparenţei.

2.1.3. ŢESUTUL CONJUNCTIV RETICULAR

Ţesutul conjunctiv reticular se caracterizează prin prezenţa predominantă a **fibrelor reticulare** (colagen de tip III), organizată într-o **reţea tridimensională**, cu ochiuri mai mici (strânse) sau mai mari (largi) (fig. II.2.8). Celulele stelate, cu citoplasmă bazofilă, prelungiri citoplasmatice efilate, orientate radiar şi dispuse de-a lungul fibrelor, cu nucleu ovalar şi palid, sunt fibroblaste cu formă specifică acestei localizări. Ele sunt denumite şi celule reticulare, aspectul lor fiind oarecum asemănător cu cel al celulelor mezenchimale. Această reţea constituie trama de susţinere (stroma) pentru organele hematopoetice şi limfoide. În măduva osoasă hematogenă, spaţiile delimitate de reţea (ochiurile reţelei) sunt ocupate de precursorii seriilor sanguine, iar în organele limfoide, de limfocite. În plus, ţesutul conjunctiv reticular formează cadrul arhitectural al sinusoidelor ficatului, ţesutului adipos, muşchilor netezi şi al insulelor Langerhans pancreatice.

2.1.4. ŢESUTUL CONJUNCTIV ELASTIC

Se caracterizează prin abundenţa **fibrelor de tip elastic**, organizate fie ca atare, fie ca lamele elastice. În **varianta fibrilară**, fibrele sunt individualizate, bine reprezentate printre fibrele de colagen, formând uneori fascicule. Localizările preferenţiale sunt: septurile interalveolare pulmonare, lamina propria a vezicii urinare, dermul pielii. În **varianta lamelară**, fibrele sunt aranjate paralel, rezultând foiţe subţiri sau membrane fenestrate. Această modalitate de dispunere este specifică pentru vasele sanguine mari (tunica medie, de tip elastic) (fig. II.2.9), ligamentul galben al coloanei vertebrale şi ligamentul suspensor al penisului.

Scanned with OKEN Scanner

2.1.5. ŢESUTUL CONJUNCTIV MUCOS (MUCOID)

Ţesutul conjunctiv mucos se caracterizează prin predominanţa matricei extracelulare nefibrilare bogată în glicozaminoglicani (în particular acid hialuronic), numărul relativ redus de fibre (colagen tip I şi III) şi celule de tip fibroblast, stelate, dispuse dispersat. Această varietate este **specifică pentru perioada embrionară**, reprezentând, în fapt, mezenchimul. Constituie principalul component al cordonului ombilical, învelind arterele ombilicale, vena ombilicală, resturile diverticulului alantoidian şi ale canalului vitelin – fiind denumit, în histologia clasică, gelatina lui Wharton.

Observaţie
Clasificarea tipurilor de ţesut conjunctiv este **dinamică**, existând diferenţe de încadrare a anumitor varietăţi în funcţie de concepţia diferitelor şcoli de histologie. Aceste diferenţe nu sunt însă esenţiale, morfologia şi funcţionalitatea varietăţilor respective fiind, în esenţă, aceleaşi. În acest context, menţionăm că, după anumiţi autori, **ţesutul conjunctiv elastic** nu este considerat o varietate distinctă, ci este inclus în cadrul ţesutului conjunctiv dens ordonat, pentru care sunt descrise două subtipuri: (*i*) colagenic şi (*ii*) elastic. Conform altor opinii, datorită localizării extrem de limitate, varietatea elastică nu este recunoscută, discutându-se numai despre fibrele elastice (individualizate şi lamelare). Trebuie menţionat, de asemenea, că **ţesutul conjunctiv reticular** şi **ţesutul conjunctiv mucos** pot fi privite drept tipuri particulare de ţesut conjunctiv lax.

2.2. ŢESUTURI CONJUNCTIVE CU PROPRIETĂŢI SPECIALE

Ţesuturile conjunctive cu proprietăţi speciale sunt reprezentate de cele două varietăţi de **ţesut adipos, alb şi brun**. Încadrarea lor într-o clasă distinctă are la bază nu numai morfologia şi funcţia particulară a adipocitelor, ci şi deosebirile existente între ţesuturile conjunctive propriu-zise şi ţesuturile adipoase – alb şi, respectiv, brun – în ceea ce priveşte localizarea, vascularizaţia şi metabolismul.

2.2.1. ŢESUTUL ADIPOS ALB

Ţesutul adipos alb este alcătuit din **adipocite albe** (fig. II.2.10), celule specializate în **lipoliză** şi **lipogeneză**.

În organismul adult este larg răspândit, la sexul masculin reprezentând aproximativ 15% din greutatea corporală, iar la sexul feminin – aproximativ 25%. La copil formează paniculul adipos, aproximativ egal distribuit sub forma unui strat subcutanat, în toate regiunile corpului. La adult paniculul adipos persistă, dar se dezvoltă diferit la cele două sexe. La sexul masculin este mai bine reprezentat la nivelul cefei, în regiunea deltoidiană, a antebraţelor, în zona lombosacrată şi la nivelul coapselor. La sexul feminin, ţesutul adipos este abundent la nivelul mamelelor, al şoldurilor, al coapselor şi pe faţa anterioară şi laterală a abdomenului. Această distribuţie inegală se explică prin nivelul estrogenilor circulanţi şi numărul receptorilor pentru estrogeni exprimaţi la nivelul adipocitelor; ţesutul adipos este responsabil şi de conversia androgenilor în estrogeni. Pe lângă această distribuţie subcutanată, ţesutul adipos alb se acumulează şi la nivelul mezenterului, epiplonului şi retroperitoneal (în lojele renale); această distribuţie internă nu prezintă diferenţe între sexe. Cantitatea de lipide stocate la acest nivel constituie o rezervă energetică suficientă pentru aproximativ două luni. Dezvoltarea ţesutului adipos variază în funcţie de starea de nutriţie a individului, reducându-se mult în stări de inaniţie. Există însă zone în care starea de nutriţie nu afectează cantitatea de lipide înmagazinate – de exemplu, orbita, palmele, plantele şi, în parte, obrajii.

Fig. II.2.10. Ţesut adipos alb – adventice trahee (Szekely, x 200)

Scanned with OKEN Scanner

Macroscopic, ţesutul adipos alb are o culoare care variază de la alb la galben portocaliu, în funcţie de tipul de alimentaţie. De exemplu, carotenoidele (pigmenţi vegetali liposolubili) ingerate în cantităţi mai mari conferă culoarea galben portocaliu.

Ţesutul adipos alb este organizat sub formă de **grupe celulare**, convenţional denumite lobuli. Aceştia au dimensiuni de aproximativ 5/5 mm şi sunt delimitaţi de ţesut conjunctiv dens, dispus sub formă de septuri. În interiorul fiecărui lobul se găsesc numeroase anse capilare şi terminaţii nervoase autonome, înglobate într-o cantitate foarte redusă de ţesut conjunctiv lax, reprezentat în special de fibre reticulare şi matrice extracelulară nefibrilară. Se apreciază că fiecare lobul este irigat de o arteriolă. Sub raportul inervaţiei, nu au fost evidenţiate contacte directe între terminaţiile nervoase şi membrana adipocitelor.

Am menţionat deja că adipocitele derivă din celule mezenchimale nediferenţiate, celula stem specifică purtând numele de adipoblast sau preadipocit. În prezent, se consideră că în histogeneza ţesutului adipos au loc două etape. Prima etapă (formarea primară) se desfăşoară precoce în viaţa embrionară, cu apariţia unor agregate de celule de tip epitelioid în anumite zone. Aceste celule vor acumula picături lipidice în maniera specifică adipocitelor brune. A doua etapă (formarea secundară) începe spre sfârşitul vieţii embrionare, prin diferenţierea unor celule precursoare fuziforme în interiorul ariilor de ţesut conjunctiv ale fătului. Numărul acestor celule creşte şi, în paralel, începe acumularea de incluzii lipidice care, la început, sunt dispersate în citoplasmă, apoi fuzionează într-o mare incluzie unică care împinge citoplasma şi nucleul la periferie. Se formează astfel adipocite albe.

Adipocitele complet diferenţiate nu se mai divid, motiv pentru care se admite că precursorii care au apărut în perioada embrionară sau postnatal precoce nu mai proliferează la adult. Diferenţele individuale în ce priveşte reprezentarea cantitativă a ţesutului adipos ţin în mare măsură de numărul de celule precursoare care se formează în timpul vieţii prenatale. Unele date experimentale şi multiple observaţii clinice tind să demonstreze că numărul precursorilor este în raport cu nivelul nutriţiei din primele săptămâni ale vieţii.

Obezitatea poate fi definită ca o creştere a masei de adipocite la un individ. Se pot distinge astfel următoarele tipuri: (*i*) **tipul hiperplastic**, caracterizat printr-o creştere numerică a adipocitelor, determinată genetic; (*ii*) **tipul hipertrofic**, în care adipocitele existente cresc volumetric, responsabil fiind factorul nutriţional; (*iii*) **tipul mixt**, intermediar, în care intervin ambii factori. În acelaşi context al patogeniei obezităţii, este interesant de semnalat faptul că, în condiţii de restricţie alimentară severă, suprafaţa adipocitelor albe devine neregulată, cu prelungiri asemănătoare pseudopodelor.

Studii experimentale realizate pe şoareci au identificat **gena ob** care, în ţesutul adipos, codifică o proteină sintetizată de adipocite. Această proteină cu rol de hormon, denumită **leptină**, odată eliberată este recunoscută de receptori (codificaţi de **gena db**) prezenţi pe unii neuroni ai hipotalamusului, funcţionând ca un reglator al apetitului prin retrocontrol hipotalamic. Astfel, dacă leptina informează hipotalamusul că există rezerve lipidice în exces, apetitul este suprimat şi, consecutiv, ingerarea de alimente se reduce. Acest fapt poate explica de ce şoarecii (şi animalele în general) dezvoltă foarte rar obezitate. Mutaţii ale genei ob sau lipsa acesteia determină, la şoarecii homozigoţi, o obezitate genetică. Leptina este un hormon multifuncţional, intervenind asupra celulelor din alte ţesuturi şi reglând, la nivelul acestora, metabolismul glucidic şi lipidic, stimulând sistemul imun în cazul subnutriţiei şi interferând cu creşterea capilarelor. O genă omologă a fost identificată şi clonată pentru specia umană, unde este exprimată şi la indivizii obezi. Adipocitele umane produc, la rândul lor, leptină, dar mecanismul de acţiune al hormonului nu este similar celui descris pentru animalele de experienţă, din motive care sunt încă necunoscute. De asemenea, rolul de hormon multifuncţional nu este demonstrat.

Deoarece obezitatea determină un risc crescut de instalare a diabetului zaharat de tip II (insulino-independent), trebuie menţionată capacitatea adipocitelor de a sintetiza un alt hormon – **rezistina**. Cercetări care au urmărit administrarea de rezistină în exces au condus la instalarea unei rezistenţe la insulină, similară cu cea din diabetul de tip II, ceea ce deschide noi posibilităţi în modul

Scanned with OKEN Scanner

de abordare al terapiei. Pe lângă leptină şi rezistină, adipocitele mai secretă **adipsină** şi alte citokine, posibil implicate în reglarea greutăţii corporale şi a masei adipoase.

La nivelul ţesutului adipos se manifestă **funcţiile caracteristice adipocitului alb**. Astfel, prin caracteristicile fizice, ţesutul adipos realizează protecţie mecanică şi termică, iar prin caracteristicile biochimice şi metabolice reprezintă principala rezervă energetică a organismului.

2.2.2. ŢESUTUL ADIPOS BRUN

Ţesutul adipos brun este constituit din **adipocite brune** grupate între ele (fig. II.2.11), printre celule existând terminaţii nervoase autonome ce formează adevărate joncţiuni cu membrana plasmatică a acestora. Funcţia majoră este **producerea de căldură**, dar nu are deloc rol izolator.

Bine reprezentat la animalele care hibernează (în special în regiunea interscapulară, la nivelul axilelor, în mediastin şi la nivelul hilului renal), pentru specia umană este caracteristic în perioada intrauterină, aproximativ în aceleaşi regiuni; progresiv, însă, cantitatea de adipocite brune scade, astfel că la naştere reprezintă numai 2-5% din greutatea corporală.

Bogata vascularizaţie şi histoarhitectonica sub formă de grupe celulare, organizate în manieră lobulară, precum şi dezvoltarea sa importantă la mamiferele hibernante au generat, în histologia clasică, termenul de "glandă hibernală".

Ţesutul adipos brun asigură **echilibrul termic** la nou-născut, care are centrii nervoşi termoreglatori incomplet dezvoltaţi. Termogeneza se realizează printr-un proces de oxidare a acizilor graşi, fără fosforilare, la nivel mitocondrial. Astfel, la expunerea la frig, adipocitele brune sunt stimulate prin impulsuri nervoase provenite de la nivelul centrilor de termoreglare, care, la rândul lor, au primit informaţia de la receptorii senzitivi cutanaţi. Celulele eliberează noradrenalină care are rol de activare a unei enzime ce clivează trigliceridele în acizi graşi şi glicerol. În acest moment intervine o proteină denumită **termogenina** sau **UCP**, localizată pe membrana mitocondrială internă. Molecula proteică realizează o decuplare a fosforilării oxidative şi permite ca energia generată să fie dispersată sub formă de căldură, în loc să fie utilizată în sinteza ATP-ului (lipsa enzimelor fosforilării oxidative face imposibilă convertirea ADP în ATP).

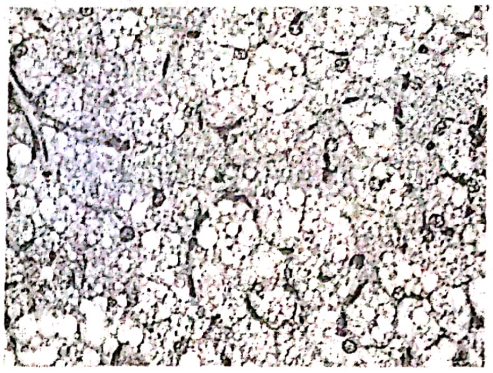


Fig. II.2.11. Ţesut adipos brun – capsulă timus (HE, x 200)

Adipocitul brun conţine, de asemenea, T4-5'-deiodază, enzimă care realizează convertirea tetraiodtironinei circulante în triiodtironină. Acest fenomen este indispensabil pentru transcripţia genei UCP.

Date din literatura de specialitate atestă că rata de oxidare a acizilor graşi de către adipocitele brune este de 20 de ori mai mare, comparativ cu adipocitele albe. În ceea ce priveşte randamentul energetic, consumul unui mililitru de oxigen aduce, în organism, 5 calorii de căldură; consumul ridicat de oxigen este posibil datorită abundenţei de citocrom-oxidază la nivel mitocondrial.

Adipocitele brune nu dispar odată cu avansarea în vârstă; ele îşi modifică însă morfologia, fiind greu de diferenţiat de un fibroblast; uneori este posibilă coalescenţa incluziilor lipidice, şi sunt confundate cu adipocitele albe. Persistenţa lor a fost demonstrată în condiţii fiziologice prin imunohistochimie, iar în condiţii patologice – în cazul apariţiei unor proliferări tumorale denumite hibernoame (de regulă benigne la adult). Mai mult, în condiţii de caşexie, este posibil ca ţesutul adipos brun să reapară în localizările specifice nou-născutului.

3. ŢESUTUL CARTILAGINOS

Ţesutul cartilaginos reprezintă o varietate de ţesut conjunctiv specializat. Este alcătuit dintr-o **matrice extracelulară** (amorfă şi fibrilară) cu

Scanned with OKEN Scanner

o consistenţă particulară şi din celule denumite **condrocite**. Spre deosebire de alte varietăţi de ţesut conjunctiv, datorită unor particularităţi ale fibrelor şi substanţei fundamentale, matricea extracelulară apare omogenă, cu o consistenţă şi elasticitate asemănătoare cauciucului (vâsco-elasticitate) şi o rezistenţă particulară. De asemenea, este un tip "pur" de ţesut conjunctiv, fiind lipsit de vase sanguine şi limfatice, precum şi de fibre nervoase.

Din punct de vedere **histogenetic**, în **mezenchimul embrionar** se formează, în zonele viitorului cartilagiu, **centre** sau **nuclee de condrificare** în care celulele mezenchimale îşi pierd prelungirile citoplasmatice şi aspectul stelat, devin mai globuloase, şi se dispun într-un aranjament epiteloid. Pe măsura diferenţierii lor, aceste celule precursoare – numite condroblaste – încep să sintetizeze în jurul lor o matrice omogenă metacromatică şi bazofilă, care va închide celula într-o cavitate sau lacună numită condroplast. Progresiv, prin creşterea matricei extracelulare, condrocitele situate în condroplaste se îndepărtează unele de celelalte.

La periferia centrelor de condrificare (centre condrogenice) celulele mezenchimale se organizează în straturi suprapuse ca o pătură, din zona respectivă rezultând **pericondrul**. Stratul intern al acestei pături este alcătuit din numeroase celule alungite asemănătoare fibroblastelor, denumite condroblaste; din acest motiv este considerat strat celular sau strat condrogenic. În afara acestuia, celulele mezenchimale se maturează pe linie fibroblastică-fibrocitară şi produc o matrice de tipul matricei extracelulare a ţesutului conjunctiv, cu fibre de colagen de tip I; aici se diferenţiază şi vase sanguine, formându-se astfel stratul extern fibrovascular.

Condroblastele pericondrului intern sunt celule active, cu potenţial mitotic şi capacitate de sinteză şi de eliminare a matricei. Progresiv, se realizează o creştere a ţesutului cartilaginos prin adăugare de noi cantităţi de matrice care înglobează condroblastele, transformându-le astfel în condrocite. Această creştere a fost denumită creştere apoziţională. Condrocitele îşi menţin şi ele capacitatea de mitoză şi de sinteză de matrice cartilaginoasă, asigurând, pe lângă creşterea apoziţională, şi un proces de creştere interstiţială. Astfel, prin mitoze, într-un condroplast pot să apară clone de condrocite (rezultat al unor mitoze succesive de tip simetric) numite serii izogene. Ele pot să aibă un aranjament axial (condrocite suprapuse pe un ax în interiorul unui condroplast) sau un aranjament coronar (condrocitele aranjate ca o coroană la periferia condroplastelor). Celulele unei serii izogene sintetizează şi elimină matrice recentă, care va fi situată în pereţii condroplastelor. Zona respectivă este denumită matrice sau arie teritorială şi se diferenţiază de restul matricei (anterior produsă), denumită matrice sau arie interteritorială. Creşterea interstiţială este specifică pentru perioada iniţială de formare a cartilagiului. Pe parcursul dezvoltării organismului şi pe toată durata vieţii, cartilagiul realizează numai o creştere apoziţională.

În cadrul ţesutului cartilaginos sunt individualizate **trei varietăţi: cartilagiul hialin, elastic** şi **fibros (fibrocartilagiu)**. Aceste varietăţi se deosebesc prin cantitatea şi natura fibrelor prezente în matricea extracelulară. Varietăţile de ţesut cartilaginos, pe lângă funcţiile de susţinere, rezistenţă faţă de forţe mecanice de compresiune şi tracţiune, asigură prin matrice şi principalul depozit de sulf al organismului. Mai mult, cartilagiul hialin joacă un rol deosebit şi în procesele de reparare a ţesutului osos.

3.1. CARTILAGIUL HIALIN

Cartilagiul hialin are, macroscopic, un aspect omogen, alb-cenuşiu, cu o oarecare transluciditate.

În cursul dezvoltării embrionare, cartilagiul hialin formează scheletul cartilaginos care va fi progresiv înlocuit cu scheletul osos (excepţie făcând cartilagiile articulare).

La adult, cartilagiul hialin este localizat extrascheletal la nivelul căilor respiratorii (fose nazale, laringe, trahee, bronşii), a cartilagiilor costale şi a trompelor lui Eustachio. Există şi o localizare scheletală: suprafeţele articulare şi cartilagiul de creştere sau de conjugare (joncţiunea între epifizele şi diafizele oaselor lungi), în perioada de creştere. Netezimea cartilagiului, conferind capacitate de alunecare fără frecare, precum şi capacitatea de a rezista la forţe de compresiune şi tensiune susţin funcţia pe care acesta o îndeplineşte în cadrul articulaţiilor.

Cartilagiul hialin (fig. II.3.1, fig. II.3.2) este tapetat de **pericondru**, format din foiţa internă

Scanned with OKEN Scanner

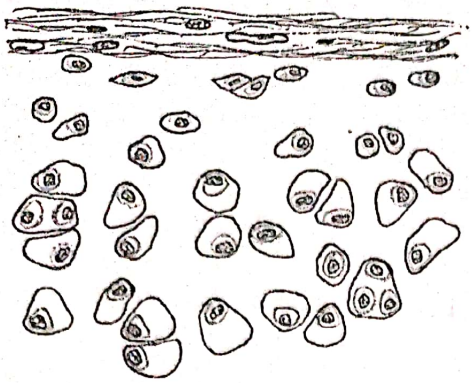


Fig. II.3.1. Cartilagiu hialin – schemă în MO

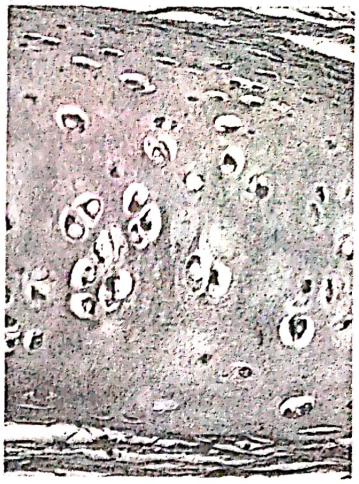


Fig. II.3.2. Cartilagiu hialin – trahee (Szekely, x 200)

condrogenă şi foiţa externă fibrovasculară. Pericondrul asigură creşterea apoziţională şi nutriţia condrocitelor, care se realizează exclusiv prin difuziune (pe calea matricei cartilaginoase) de la nivelul capilarelor din foiţa externă. Excepţie face suprafaţa articulară a cartilagiilor, lipsită de pericondru, unde nutriţia se produce pe seama lichidului sinovial.

Procesul de creştere al cartilagiului hialin se află sub **control hormonal**. Hormonii somatotropi (prin intermediul somatomedinei C, elaborate în ficat), hormonii tiroidieni (tiroxina) şi testosteronul stimulează creşterea cartilagiului şi formarea de matrice, în timp ce hormonii glucocorticoizi şi estrogenii au acţiune inversă. De asemenea, nivelul de vitamine din organism este important: excesul de vitamină A accelerează osificarea plăcilor epifizare, iar carenţa determină reducerea lăţimii acestora; carenţa în vitamină C inhibă producerea de matrice conducând la modificarea arhitectonicii plăcilor epifizare şi la instalarea scorbutului; absenţa vitaminei D, asociată cu deficienţe în absorbţia de calciu şi fosfor, nu interferă cu proliferarea condrocitelor, dar are ca rezultat o calcifiere defectuoasă, incompletă, a matricei extracelulare, cu apariţia consecutivă a rahitismului.

Cartilagiul hialin poate suferi şi unele modificări involutive, de exemplu, mineralizare, reprezentată prin precipitarea unor săruri de calciu, în principal fosfaţi sau degenerare azbestiformă, caracterizată prin diminuarea cantităţii de apă din matrice, urmată de pierderea elasticităţii şi a rezilienţei. Cartilagiul hialin se pretează la alografă, cu condiţia ca grefonul să conţină condrocite viabile. Riscul minim de rejet pentru grefa cartilaginoasă se datorează faptului că matricea extracelulară constituie o barieră reală pentru celulele sistemului imun (limfocite) şi pentru anticorpi (imunoglobuline).

3.1.1. MATRICEA EXTRACELULARĂ

In vivo, matricea cartilaginoasă conţine 70-80% apă şi 20-30% substanţe organice. Structura sa respectă modelul ţesutului conjunctiv: **matrice extracelulară amorfă** şi **matrice extracelulară fibrilară.**

În microscopia optică, în tehnica de rutină, este omogenă, deoarece substanţa fundamentală şi fibrele de colagen au indice de refracţie similar (fig. II.3.2). Datorită componentelor moleculare, matricea este PAS pozitivă, metacromatică şi bazofilă.

Similar ţesutului conjunctiv, matricea amorfă cartilaginoasă prezintă **glicozaminoglicani sulfataţi** (60% **condroitinsulfaţi**, 40% **keratansulfaţi**), legaţi covalent cu molecule proteice pentru a forma **proteoglicani**, şi **nesulfataţi** (**acid hialuronic**) Consistenţa caracteristică matricei cartilaginoase se datorează organizării agregate a proteoglicanilor (**aggrecan compus**) prin ataşarea a aproximativ 100-200 de

Scanned with OKEN Scanner

molecule de proteoglicani de-a lungul unei molecule de acid hialuronic, prin intermediul unei proteine de legătură. O astfel de moleculă poate conţine pe lanţul proteic central până la 100 de molecule de condroitinsulfat (dispuse distal) şi 50 de molecule de keratansulfat (dispuse proximal), într-un aranjament radiar, perpendicular pe centrul proteic. Distanţa între proteoglicani, de-a lungul acidului hialuronic, este de aproximativ 30 nm, iar lungimea totală a unei molecule de proteoglicani agregaţi este de 3-4 µm.

Aceste macromolecule sunt suficient de mari pentru a fi imobilizate în cadrul reţelei de fibre de colagen. Încărcarea electrică negativă datorită grupărilor carboxil şi sulfat determină menţinerea la distanţă a componentelor macromoleculelor de proteoglicani agregaţi, într-o stare numită de expandare; totodată, este atrasă apa. Spaţiile realizate astfel devin ocupate de apă şi ioni, ceea ce explică caracteristica matricei cartilaginoase denumită rezilienţă.

Astfel, rezilienţa este proprietatea cartilagiului de a reveni la stadiul iniţial după o deformare prin compresiune; în zona compresionată apa şi ionii sunt eliminaţi, iar lanţurile de glicozaminoglicani se apropie; după încetarea compresiunii, prin forţe electrostatice de respingere, lanţurile se îndepărtează permiţând revenirea în spaţiile create a apei şi electroliţilor.

Pe lângă glicozaminoglicani şi proteoglicani, matricea cartilaginoasă mai conţine **molecule glicoproteice de adeziune**. Dintre acestea, **condronectina** este o glicoproteină care se leagă, pe de o parte, de colagenul de tip II şi glicozaminoglicani şi, pe de altă parte, de integrinele condrocitului. **Ancorina C_{II}** este o moleculă de legătură cu colagenul de tip II. **Proteina de matrice cartilaginoasă** stabileşte legături între colagenul de tip II şi proteoglicani. **Condrocalcina** are afinitate faţă de hidroxiapatită (fosfat tricalcic).

Prin structura sa, matricea amorfă împiedică difuziunea macromoleculelor, invazia capilarelor şi realizează o barieră în faţa limfocitelor T.

După o predigestie a proteoglicanilor, prin coloraţii speciale se pot evidenţia **fibrele de colagen** şi se poate analiza birefringenţa acestuia. Fibrele formează o reţea tridimensională, iar diametrul lor creşte pe măsura îndepărtării de condroplaste. Colagenul dominant este de tip II şi reprezintă 40-70% din masa uscată a matricei. Acest tip de colagen, format din fibre de 15-45 nm diametru, nu se asociază în mănunchiuri, ci mai frecvent se întretaie. S-a putut remarca o orientare preferenţială a fibrelor, paralelă cu suprafaţa articulară în zonele superficiale şi sub formă de arcuri gotice, în profunzime (spre deosebire de alte tipuri de cartilagii, în care fibrele se orientează pe direcţia liniilor de forţă care acţionează). Pe lângă colagenul de tip II există şi colagen de tip IX, X şi XI, reprezentând 5-10% din masa totală de colagen. Colagenul de tip IX este un heterotrimer care stabilizează prin punţi colagenul de tip II. Colagenul de tip X este produs în aria teritorială a condrocitelor hipertrofiate care apar în zonele de osificare encondrală. Colagenul de tip XI, ca şi cel de tip II, este fibrilar şi participă la realizarea reţelei. Au mai fost descrise mici cantităţi de colagen de tip VI care participă, prin intermediul unor integrine, la stabilirea conexiunii între condrocite şi matricea cartilaginoasă.

În matricea cartilaginoasă există şi citokine şi factori de creştere, cu origine atât condrocitară, cât şi extracartilaginoasă (produse de celulele sistemului mononuclear fagocitar).

Zonele de **matrice teritorială** au o grosime de 50 µm, prezintă mai puţin colagen şi o cantitate mai importantă de glicozaminoglicani de tipul condroitinsulfatului, motiv pentru care sunt intens bazofile şi PAS pozitive. **Matricea interteritorială** este, în schimb, mai bogată în colagen şi mai săracă în proteoglicani, fiind mai slab bazofilă.

3.1.2. CELULELE ŢESUTULUI CARTILAGINOS HIALIN

Celulele specifice sunt reprezentate de **celulele condrogenice, condroblaste şi condrocite.**

Celulele condrogenice (derivate din celule mezenchimale), localizate în stratul celular intern al pericondrului (fig. II.3.3), sunt fuziforme, au citoplasmă redusă şi nucleu ovalar, cu 1-2 nucleoli. Microscopia electronică evidenţiază prezenţa RER şi a unui număr important de ribozomi liberi, complex Golgi mic, puţine mitocondrii. Ele au capacitatea de a se diferenţia în condroblaste sau, atunci când este necesar şi sunt îndeplinite anumite condiţii, în celule osteoprogene.

Scanned with OKEN Scanner

Condroblastele (fig. II.3.3) sunt celule globuloase, cu citoplasmă bazofilă şi nucleu central. În microscopia electronică se observă organitele celulare implicate în sinteza proteică: RER şi complex Golgi bine dezvoltate, numeroase mitocondrii, multiple vezicule secretoare.

Condrocitele reprezintă, în raport cu zona examinată, 1-10% din masa ţesutului cartilaginos. Ele se găsesc situate în **condroplaste**, lacune în matricea cartilaginoasă (fig. II.3.4). De jur împrejurul lacunei există o zonă subţire de matrice (1-3 μm grosime), numită capsulă pericelulară şi formată dintr-o reţea fină de fibre de colagen (diferite de colagenul tip II), asamblate prin intermediul unei substanţe asemănătoare cu membrana bazală; această capsulă are, cel mai probabil, rol de a proteja condrocitele de forţele mecanice care acţionează la acest nivel. Se consideră un condroplast primar lacuna care conţine un condrocit, iar secundar – lacuna care conţine o serie izogenă. La periferia cartilagiului (în vecinătatea pericondrului intern) şi în vecinătatea suprafeţelor articulare se află condroplastele primare, de formă elipsoidală, orientate paralel cu suprafeţele amintite. Pe măsura pătrunderii în profunzime, încep să apară condroplastele secundare, mai rotunjite.

Pe preparatele histologice de rutină condrocitele apar ca având forme unghiulare sau stelate, fără să umple în întregime lacuna. Microscopia electronică (fig. II.3.5) a dovedit însă că spaţiul existent reprezintă un artefact de tehnică – în realitate, condrocitele sunt adaptate formei condroplastului, prezentând la periferie fine microvilozităţi ce pătrund în matricea care alcătuieşte peretele condroplastului. În realitate, condrocitele au formă ovalară în periferie şi mai rotunjită în profunzime, cu un diametru de 10-30 μm (în conformitate cu condroplastele descrise mai sus). Citoplasma prezintă toate organitele celulare moderat dezvoltate, mici incluzii de glicogen şi lipide. Nucleul are cromatină mai condensată la periferie şi uneori se observă chiar nucleol.

Ultrastructura condrocitului este în raport cu gradul de activitate sintetică de matrice în care se găseşte celula în momentul examinării. Astfel, condrocitele tinere şi active conţin multe mitocondrii, RER şi complex Golgi bine reprezentate, precum şi incluzii de glicogen. Condrocitele mature, aflate într-o oarecare stare de repaus, au organitele celulare mult reduse, cu excepţia ribozomilor liberi. Astfel, condrocitele sunt responsabile de elaborarea şi depunerea matricei extracelulare; concomitent însă, ele au şi capacitatea de a depolimeriza componentele acesteia, în scopul măririi condroplastelor.

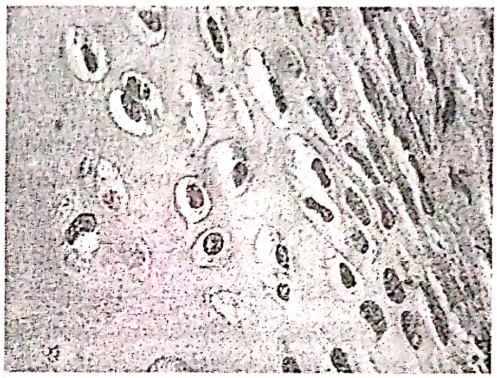


Fig. II.3.3. Celule condrogenice, condroblaste – trahee (Szekely, x 400)

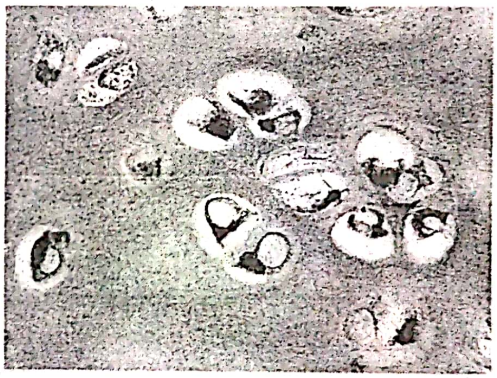


Fig. II.3.4. Condrocite în matrice cartilaginoasă – trahee (Szekely, x 400)

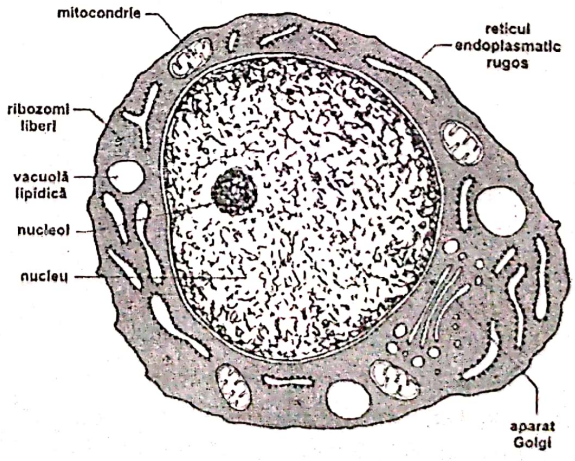


Fig. II.3.5. Condrocit – ultrastructură – schemă după (Poirier, Cohen, Bernaudin, 1977)

Scanned with OKEN Scanner

În condroplastele secundare s-a putut demonstra, prin microscopie electronică, faptul că condrocitele unei serii izogene se separă progresiv între ele prin fine septuri de matrice, care se dezvoltă treptat, fără a ajunge la dimensiuni vizibile la microscopul optic. Din punct de vedere **funcţional**, condrocitele **produc** şi, în acelaşi timp, **degradează componentele matricei cartilaginoase**. Echilibrul între aceste două procese este menţinut prin intervenţia unor molecule cu rol reglator, din categoria citokinelor şi a factorilor de creştere.

Date referitoare la moleculele de suprafaţă ale condrocitului au fost obţinute experimental, pe culturi *in vitro*, motiv pentru care nu pot fi suprapuse complet situaţiilor *in vivo*. Astfel, s-a demonstrat prezenţa pe condrocite a unor receptori pentru hormonul somatotrop, parathormon, glucocorticoizi şi estrogeni; de asemenea, receptori pentru vitaminele A şi D. În aceleaşi condiţii, s-a relevat capacitatea de sinteză a unor precursori de hormoni litici (de exemplu, colagenaza) şi a unor citokine (de exemplu, IL-1, FGF-2, TGF-β, TNF-α, IGF-1, IGF-2).

3.2. CARTILAGIUL ELASTIC

Cartilagiul elastic este o varietate mai puţin răspândită, fiind localizat la nivelul pavilionului urechii, conductului auditiv extern şi intern, epiglotei şi parţial în laringe (cartilagiul cuneiform). Macroscopic, cartilagiul elastic este mai opac, mai flexibil şi de culoare galbenă. Organizarea generală, creşterea şi nutriţia sunt relativ asemănătoare cartilagiului hialin.

Totuşi, există o serie de **aspecte particulare**: în pericondru, stratul extern este bogat în fibre elastice; condrocitele solitare sau în serii izogene, situate în condroplaste, sunt mai numeroase şi mai mari; matricea extracelulară amorfă este mai puţin abundentă, iar fasciculele de fibre elastice din ariile teritoriale sunt mai mari şi mai grosolane, comparativ cu ariile interteritoriale.

Caracteristica matricei extracelulare constă deci în prezenţa, pe lângă fibrele de colagen de tip II, a unei cantităţi importante de fibre elastice ramificate (evidenţiabile microscopic prin tehnici speciale pentru elastină). În cea mai mare parte a cartilagiului, în jurul condrocitelor şi între acestea, fibrele elastice sunt atât de dense încât matricea extracelulară amorfă devine greu de identificat (fig. II.3.6, fig. II.3.7). Spre periferie fibrele se răresc progresiv, devin mai subţiri, mai fine, şi se continuă în pericondru.

Din punct de vedere **histogenetic**, cartilagiul elastic nu apare ca centre de condrificare. În zonele în care se va dezvolta, celulele mezenchimale îşi menţin aspectul stelat şi produc un material fibrilar care, iniţial, nu are nici caracter de colagen, nici de elastină.

Progresiv, aceste fibre indiferente capătă caracteristici tinctoriale de elastină, moment în care celulele mezenchimale îşi pierd prelungirile, se diferenţiază în condrocite şi încep să sintetizeze o matrice extracelulară amorfă care înglobează şi fibrele elastice.

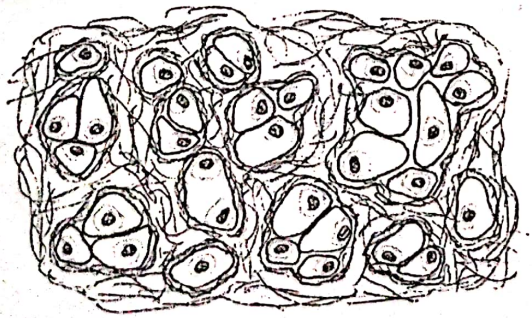


Fig. II.3.6 Cartilagiu elastic – schemă în MO

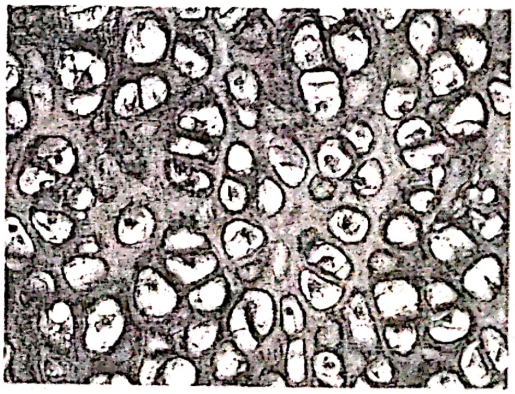


Fig. II.3.7. Cartilagiu elastic – pavilion ureche (HE, x 200)

Scanned with OKEN Scanner

3.3. CARTILAGIUL FIBROS – FIBROCARTILAGIUL

Această **varietate** de cartilagiu reprezintă, în fapt, un amestec de **ţesut conjunctiv dens** (ordonat sau semiordonat) şi **cartilagiu hialin**, fără o linie precisă de demarcaţie între acestea. Se găseşte în zonele de inserţie a ligamentelor şi tendoanelor în ţesutul osos, formează inelul fibros al discurilor intervertebrale şi simfiza pubiană, fiind varietatea de cartilagiu care conferă maximă rezistenţă faţă de compresiune şi tracţiune. Nu prezintă un pericondru constituit. În microscopia optică (fig. II.3.8), aspectul caracteristic este de mici zone sau insule de cartilagiu, aliniate printre fascicule de fibre de colagen de tip I. Condrocitele (în condroplaste) au adesea aspect de serii izogene axiale, fiind dispuse în şiruri paralele, cu puţină matrice cartilaginoasă în jurul lor, bogată în condroitinsulfat şi dermatansulfat. Se consideră că această matrice reprezintă ariile teritoriale, în timp ce ariile interteritoriale sunt înlocuite prin fasciculele de fibre de colagen.

Observaţie
O manieră de organizare particulară a fibrocartilagiului apare la nivelul **discurilor intervertebrale**. Fiecare disc este format dintr-o zonă centrală – nucleu pulpos şi o zonă periferică – inel fibros. Nucleul pulpos conţine o matrice semifluidă bogată în acid hialuronic şi fibre de colagen de tip II în care există câteva celule derivate din notocord (care persistă până la vârsta de 20 de ani). Datorită acestei structuri, nucleul pulpos este gelatinos, moale, vâscos. Inelul fibros periferic reprezintă fibrocartilagiul, constituit dintr-un ansamblu de lamele concentrice din fibre de colagen de tip I, între care apar mici arii de condrocite. Deşi fibrele sunt dispuse oblic într-o lamelă, comparativ cu alta, planul de orientare este vertical, astfel încât parte din fibre se termină prin inserare în stratul de cartilagiu hialin care tapetează vertebrele supra şi subjacente. Histoarhitectonica stabilizează vertebrele, asigurând rezistenţa la forţele de tensiune care ar tenta dizlocarea lor. Concomitent, nucleul pulpos asigură rezistenţa la forţele de compresiune.

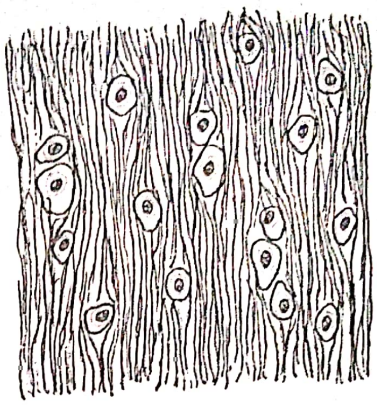


Fig. II.3.8. Cartilagiu fibros – schemă în MO

4. ŢESUTUL OSOS

Ţesutul osos, o altă **varietate de ţesut conjunctiv** specializat, prezintă aceleaşi componente structurale specifice – respectiv **matrice extracelulară** şi **celule**. Spre deosebire de celelalte varietăţi însă, matricea extracelulară este în acest caz **mineralizată** (în principal, cu săruri de calciu), ceea ce conferă proprietăţi de susţinere şi protecţie a corpului.

Ţesutul osos realizează în ansamblu piese osoase, individualizate anatomic, care, împreună cu ţesutul cartilaginos, formează scheletul organismului. În acelaşi timp, piesele osoase permit inserţia musculaturii scheletale, conferind motilitatea unor segmente în cadrul aparatului locomotor şi amplificând, prin funcţionalitatea tip pârghie, forţa musculară. După naştere, ţesutul osos găzduieşte măduva osoasă hematogenă. Prin compoziţia chimică a matricei constituie un depozit important de substanţe minerale ce pot fi depuse sau mobilizate, contribuind astfel la menţinerea homeostaziei (în special a calciului şi fosforului).

Ţesutul osos are o consistenţă dură, pietroasă. Aceasta este dublată însă de un grad de flexibilitate (în special la copii şi tineri), ca şi de o oarecare plasticitate, ambele ca răspuns faţă de unele forţe mecanice. Datorită acestor forţe mecanice, la nivelul ţesutului osos se realizează o permanentă adaptare a formei şi, implicit, a organizării microscopice, fapt posibil prin menţinerea unui echilibru între două procese: de formare (osteogeneză) şi de distrucţie de ţesut osos

Scanned with OKEN Scanner

(osteoliză). Trebuie menţionat că, de regulă, forţele de tensiune conduc la dezvoltarea de os nou, iar forţele de presiune aplicate asupra osului determină resorbţie. Aceste procese sunt controlate în condiţii fiziologice de factori endogeni – umorali şi hormonali; în condiţii patologice intervin suplimentar factori exogeni – carenţiali-nutriţionali, infecţioşi etc.

Macroscopic se pot diferenţia **două tipuri** de os: (*i*) **os compact**, care apare ca o masă compactă, omogenă şi (*ii*) **os spongios**, format dintr-o multitudine de spaţii de diferite dimensiuni, delimitate de pereţi fini, uneori incompleţi, numiţi trabecule osoase. În cursul dezvoltării şi remodelării osoase, poate apare o trecere între cele două forme. Pentru cele două tipuri de os identificate macroscopic există două modalităţi de organizare histoarhitectonică microscopică corespondente, care vor fi detaliate în secţiunea 4.1.

După formă, se descriu **oase lungi** (de exemplu, tibia, peroneul, femurul etc.), **oase plate** (de exemplu, calota craniană, oasele feţei), **oase scurte** (de exemplu, oasele carpiene) şi **oase neregulate** (care nu pot fi încadrate în tipurile anterioare – de exemplu, sfenoidul, etmoidul).

Oasele lungi sunt formate din **diafiză** (de regulă de formă aproximativ cilindrică) şi din două extremităţi mai bombate, numite **epifize**. Diafiza prezintă o cavitate centrală care conţine măduvă osoasă hematogenă. Corpul diafizei este constituit în principal din os compact, existând o zonă redusă de os spongios în jurul cavităţii medulare centrale, în special înspre extremităţile diafizei. Epifizele sunt alcătuite în principal din ţesut osos spongios, care include măduvă osoasă hematogenă; la periferia epifizelor se găseşte o lamă subţire de ţesut osos compact. În perioada de creştere, între diafiză şi epifize există ţesut cartilaginos, numit placă epifizară sau cartilagiu de conjugare (de creştere). Zona de contact dintre diafiză şi placa epifizară este reprezentată de os spongios organizat sub formă de coloane, care realizează metafizele. Placa epifizară şi metafizele asigură creşterea în lungime a osului.

Oasele plate sunt formate la exterior şi interior din **tăblii** de os compact, între care se găseşte os spongios, numit **diploe**. **Oasele scurte** prezintă structură similară oaselor late, respectiv tăblii de os compact şi diploe de os spongios.

> **Observaţie**
> O categorie aparte este reprezentată de **oasele sesamoide**, dezvoltate în interiorul tendoanelor, amplificând funcţionarea musculaturii aferente articulaţiei respective.

Ca şi piesele cartilaginoase, la periferia pieselor osoase se găseşte **periostul**, ţesut conjunctiv format dintr-o foiţă internă celulară, cu potenţial osteogenic şi o foiţă externă fibrovasculară. Conectarea periostului se face prin inserţia unor fibre de colagen, numite **fibre Sharpey**, în profunzimea osului. Toate cavităţile şi spaţiile din interiorul pieselor osoase sunt tapetate cu endost, corespondentul foiţei interne a periostului. Periostul lipseşte în zonele de inserţie a ligamentelor şi la nivelul suprafeţelor articulare a epifizelor, unde este înlocuit de cartilagiul articular.

4.1. HISTOARHITECTONICA ŢESUTULUI OSOS

Observarea microscopică a ţesutului osos se poate realiza prin demineralizarea unui fragment de os şi prelucrarea fragmentului demineralizat după tehnici histologice aplicabile oricărui ţesut nemineralizat. Prin această tehnică se menţin integre celulele, fibrele şi componentele moleculare ale matricei extracelulare.

O a doua metodă de examinare presupune obţinerea unei lamele foarte fine de ţesut osos prin şlefuire pe suprafeţe abrazive, până când aceasta devine aproape transparentă. Secţiunile obţinute se numesc secţiuni şlif. Prin această metodă se pierd însă toate componentele celulare, dar se menţine în bune condiţii organizarea histoarhitectonică. Pătrunderea aerului în toate spaţiile şi cavităţile ţesutului osos face ca, datorită diferenţei de indice de refracţie, aceste spaţii să apară la microscopul fotonic de culoare cafeniu închisă-neagră.

Analiza histologică a componentelor ţesutului osos implică utilizarea ambelor metode.

În cursul dezvoltării ţesutului osos se realizează **două aspecte microscopice: osul reticular (imatur) şi osul lamelar (matur). Osul reticular** (imatur) se caracterizează printr-o matrice extracelulară amorfă mai puţin mineralizată, fibre de colagen cu o dispoziţie neordonată, încrucişată,

Scanned with OKEN Scanner

ondulată şi o mai mare densitate a celulelor (care au un corp mare şi rotund). Acest tip de os este tranzitoriu, cu excepţia suturilor calotei craniene, zonelor de ataşament al tendoanelor şi alveolelor dentare.

Osul lamelar (matur) înlocuieşte osul imatur. Matricea extracelulară este mai mineralizată, iar fibrele de colagen au o dispoziţie particulară, organizată, formând lamele dispuse într-un aranjament concentric sau paralel. În fiecare lamelă, fibrele de colagen sunt paralele între ele şi au o anumită orientare, care diferă de orientarea din lamelele învecinate. Celulele sunt mai puţin dense, au corpul ceva mai mic şi formă mai neregulată. Astfel, osul lamelar se poate organiza, la adult, sub **două forme** microscopic diferite: **ţesut osos compact (lamele concentrice)** şi un **ţesut osos spongios (lamele paralele)**, care corespund celor două tipuri macroscopice de os.

Lamelele suprapuse sunt constituite din matrice extracelulară mineralizată; fiecare lamelă măsoară 4-7 μm grosime. Dispersate aproximativ în mod uniform, printre lamele sau, ocazional, în grosimea lor, se găsesc spaţii lacunare de formă lenticulară, numite osteoplaste. Fiecare osteoplast găzduieşte câte o singură celulă numită **osteocit**. De la nivelul osteoplastelor pornesc în toate direcţiile o multitudine de canaliculi care se găsesc în continuitate morfologică cu canaliculii osteoplastelor vecine; se realizează astfel un mare sistem labirintic, comunicant. Matricea mineralizată fiind complet nedifuzibilă, sistemul canalicular va asigura accesul materialelor necesare către osteocite. Osteocitele prezintă o formă celulară perfect adaptată la osteoplaste, cu corpul celular situat în osteoplast şi cu o multitudine de fine prelungiri citoplasmatice ce se extind în canaliculi. Este posibilă astfel comunicarea între osteocite, prin joncţiuni de tip gap.

4.1.1. ŢESUTUL OSOS COMPACT

Ţesutul osos compact este format din subunităţi cilindrice, cu un aranjament particular al lamelelor, numite **sisteme haversiene, sisteme osteonice** sau **osteoane** (fig. II.4.1, fig. II.4.2, fig. II.4.3, fig. II.4.4).

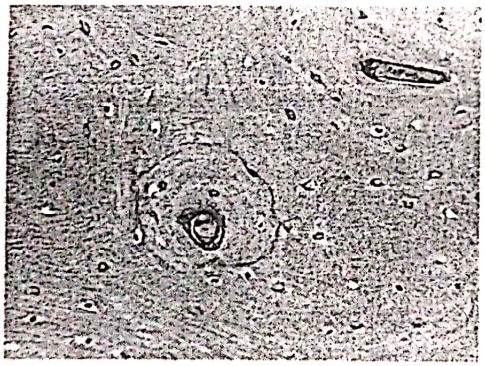


Fig. II.4.1. Sisteme Havers şi sisteme interhaversiene – os compact (HE, x 200)

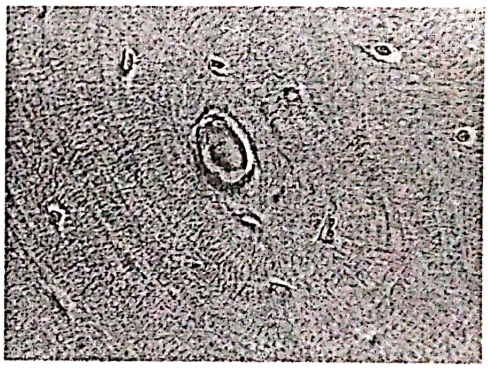


Fig. II.4.2. Canal Havers central, înconjurat de lamele osoase – os compact (HE, x 400)

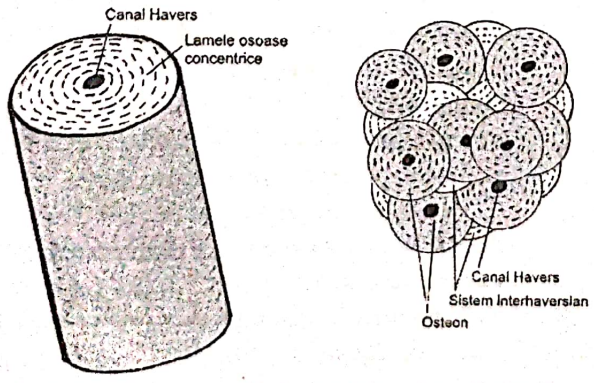


Fig. II.4.3. Organizare concentrică a lamelelor osoase în structura osteoanelor – schemă după (Poirier, Cohen, Bernaudin, 1977)

Fig. II.4.4. Osteon – schemă în MO

Scanned with OKEN Scanner

Un **sistem Havers** sau un **osteon** are o formă cilindrică, cu un diametru până la 1 mm şi o lungime de câţiva centimetri. Pe toată lungimea lui este străbătut de un spaţiu vascular numit canal haversian (sau canal central), cu un diametru de aproximativ 80 µm, tapetat cu endost şi care conţine un fascicul neurovascular şi ţesut conjunctiv asociat. Endostul este, în fapt, un ţesut conjunctiv subţire, compus dintr-un singur strat de osteoblaste şi celule osteoprogene. În jurul canalului Havers sunt dispuse 5-20 de lamele organizate concentric, evident vizibile în secţiune transversală (fig. II.4.3, fig. II.4.4). În fiecare lamelă, fasciculele de fibre de colagen sunt paralele între ele, dar sunt orientate perpendicular pe lamelele adiacente, existând un aranjament helicoidal de-a lungul osteonului. Periferia osteonului este demarcată de linia cementară, care apare ca o bandă fină refractilă. Linia cementară este alcătuită din matrice extracelulară amorfă calcificată, cu foarte puţine fibre de colagen.

Ca urmare a procesului de remodelare osoasă, între sistemele Havers rămân spaţii ce conţin, de asemenea, lamele incomplete suprapuse, care apar sub formă de arce de cerc. Aceste spaţii, triunghiulare sau poligonale în secţiune transversală, sunt denumite **sisteme interhaversiene** sau **sisteme interstiţiale**. Şi ele sunt delimitate de linii cementare.

În timpul formării unui osteon, lamela cea mai apropiată de linia cementară (cea mai externă) este prima care se edifică. Ulterior, se adaugă alte lamele, spre interiorul sistemului haversian, iar diametrul canalului haversian se reduce, prin creşterea grosimii peretelui osteonului. Limitarea numărului de lamele la un maxim de 20 conferă acea grosime a peretelui în care sistemul de canaliculi ai osteoplastelor reuşeşte să asigure difuzarea substanţelor nutritive, de la nivelul canalului haversian la linia cementară.

Într-o secţiune transversală prin diafiza unui os lung se observă la periferie, imediat sub periost, câteva lamele care înconjoară complet zona subperiostică, formând sistemul circumferenţial extern. Aceste lamele conţin fibrele Sharpey care ancorează periostul de os. În mod similar, în jurul canalului medular din interiorul diafizei, adiacente stratului de endost, există lamele continue care formează sistemul circumferenţial intern. Din acest sistem se extind trabecule de os spongios care penetrează endostul şi pătrund în canalul medular.

În secţiuni longitudinale se observă că între **canalele Havers** apar, din loc în loc, canale mai largi, orientate transversal sau oblic, numite **canale Volkmann**. Canalele Volkmann asigură conectarea canalelor Havers între ele, precum şi conectarea cu canalul medular. Astfel, se consideră că aceste canale se deschid la interior în canalul medular, iar la exterior pe suprafaţa osoasă acoperită de periost. Se realizează astfel o modalitate de distribuţie prin care vasele medulare şi vasele periostale se continuă la nivelul canalelor haversiene, prin intermediul canalelor Volkmann. Şi aceste canale sunt tapetate cu endost şi conţin vase sanguine, dar pot fi deosebite de canalele Havers deoarece nu sunt înconjurate de sistemul circumferenţial intern.

4.1.2. ŢESUTUL OSOS SPONGIOS

Ţesutul osos spongios are, de asemenea, o organizare lamelară la nivelul **trabeculelor osoase** care se anastomozează între ele, delimitând **spaţii areolare** largi (fig. II.4.5, fig. II.4.6).

Trabeculele apar ca nişte segmente dintr-un cilindru, având, pe secţiunile de microscopie optică, aspectul unor arce de cerc care se continuă unele cu altele şi formând numeroase ogive cu vârful îndreptat înspre direcţia din care acţionează forţele de compresiune. Trabeculele sunt tapetate pe ambele feţe cu endost. Astfel alcătuit, ţesutul osos spongios realizează un maxim de rezistenţă în special pe anumite direcţii, cu un minim de material. Fiecare trabecul este format dintr-o suprapunere de lamele ce conţin osteoplaste conectate printr-un sistem canalicular intercomunicant similar celui din osteon. În interiorul osteoplastelor, ca şi în osul compact, se găsesc osteocite cu prelungirile citoplasmatice în canaliculi. Canaliculii osteoplastelor localizate la periferia unui trabecul se deschid la nivelul spaţiilor areolare.

Spaţiile areolare conţin măduvă hematogenă, bogată în vase sanguine. În grosimea trabeculelor nu se găsesc canale care să conţină capilare, astfel încât osteocitele din osul spongios se hrănesc pe seama capilarelor extralamelare, prin intermediul sistemului canalicular.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. II.4.5. Os spongios (HE, x 200)

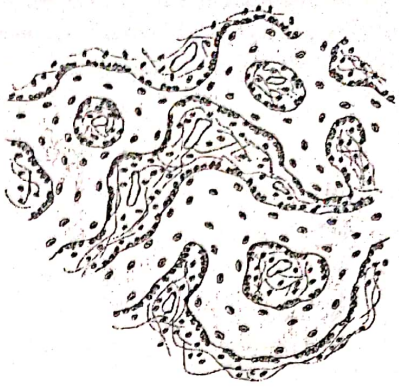


Fig. II.4.6. Os spongios – schemă în MO

4.2. COMPONENTE STRUCTURALE ALE ŢESUTULUI OSOS

Ţesutul osos este format dintr-o **matrice extracelulară**, care include o componentă organică şi una anorganică, precum şi din **celule** proprii.

4.2.1. MATRICEA EXTRACELULARĂ

Matricea extracelulară, care conţine mai puţină apă comparativ cu cartilagiul, include o **componentă organică** (care reprezintă 33% din masa uscată a matricei) şi o **componentă anorganică** (care reprezintă 67% din masa uscată a matricei). Calităţile ţesutului osos sunt dependente de conţinutul şi calitatea componentei organice, precum şi de nivelul de mineralizare al acesteia.

4.2.1.1. COMPONENTA ORGANICĂ

Componenta organică este alcătuită din **proteine fibroase** (colagen tip I în proporţie de 90% şi de colagen tip V în cantităţi mici) în asociere cu alte **macromolecule** (glicozaminoglicani, proteoglicani, glicoproteine de adeziune), al căror ansamblu formează matricea amorfă.

Fibrele de colagen de tip I au un diametru de 50-70 nm şi o periodicitate axială caracteristică de 67 nm, fiind diferite de colagenul tip I existent în alte ţesuturi conjunctive printr-o puternică hidroxilare a lizinei, care permite legătura moleculelor prin multiple punţi de hidrogen, conferind astfel o insolubilitate sporită în unii solvenţi şi o mai mare rezistenţă faţă de acizi.

Organizarea primară, în reţea, a fibrelor de colagen tip I este înlocuită în osul matur printr-o dispunere lamelară ordonată, ceea ce dă un aspect particular în lumină polarizată. În fiecare lamelă fibrele au o dispoziţie helicoidală (în spirală); diferenţa dintre lamele apare datorită gradului de spiralare, mai strâns sau mai lax, fapt care determină caracteristicile optice ale osului, la examenul în lumină polarizată. Alături de colagenul de tip I există şi mici cantităţi de colagen de tip V, fin fibrilar.

Glicozaminoglicanii (lanţuri polizaharidice lungi, neramificate, lineare, neflexibile – vezi subsecţiunea 1.1.1.1) specifici ţesutului osos sunt **nesulfataţi – acidul hialuronic** şi **sulfataţi – condroitinsulfatul** şi **keratansulfatul**. Acidul hialuronic este format din unităţi dizaharidice repetitive, are o lungime de 2,5 μm şi un diametru de 40 nm.

Şi aici, glicozaminoglicanii sulfataţi sunt legaţi covalent de molecule proteice, formând **proteoglicani** (responsabili de legarea apei), mai mici însă decât cei existenţi în ţesutul cartilaginos. Toate aceste componente sunt mai reduse cantitativ decât în cartilagii; de asemenea, comparativ cu ţesutul cartilaginos, proteoglicani agregaţi se formează în mai mică măsură.

Observaţie
Aceste elemente sunt responsabile de aspectul morfologic caracteristic osului, în preparatele histologice: intensa eozinofilie

Scanned with OKEN Scanner

a matricei (prin abundenţa fibrelor de colagen), discreta metacromazie şi reacţia PAS pozitivă (datorate glicozaminoglicanilor sulfataţi).

Moleculele glicoproteice de adeziune caracteristice ţesutului osos sunt: **osteocalcina, osteonectina, osteopontina, trombospondina** şi **sialoproteina osoasă.**

Osteocalcina reprezintă aproximativ 2% din matricea extracelulară; are un rol important în procesul de mineralizare, deoarece prezintă o afinitate ridicată faţă de calciu şi leagă cristalele de hidroxiapatită. **Osteonectina**, glicoproteină fosforilată similară fibronectinei, prezintă situsuri de legare diferite pentru colagenul tip I (favorizând legarea cristalelor de hidroxiapatită la acesta), pentru integrine (prin care stabileşte conexiunea cu celulele osoase) şi pentru proteoglicani. **Osteopontina** prezintă situsuri de legare pentru integrinele de pe celulele osoase şi asigură adeziunea dintre acestea şi hidroxiapatită. **Trombospondina** şi **sialoproteina osoasă** permit ataşarea celulelor osoase la matrice, prin receptori membranari aparţinând familiei integrinelor. Osteocalcina şi osteopontina sunt produse de osteoblastele stimulate de 1,25-dihidroxicolecalciferol şi sunt dependente de vitamina K.

În materialul uscat al osului demineralizat a fost pusă în evidenţă o **proteină** cu efecte asupra precursorilor osteoblastelor, favorizând proliferarea, diferenţierea şi migrarea acestora. Această proteină a fost denumită **BMP**. Până în prezent au fost identificate 7 tipuri de astfel de proteine, notate **BMP 1-7**. Proteinele BMP 2-7 au structuri similare, fiind dimeri glicoproteici cu greutate moleculară de 30 kDa; această structură le include în marea familie a factorilor de creştere şi diferenţiere tip TGF-β. Cercetări experimentale au confirmat efectul BMP asupra diferenţierii, proliferării şi migrării celulelor osoase; mai mult, administrarea de BMP *in vivo* a indus apariţia de ţesut osos.

4.2.1.2. Componenta anorganică

În ţesutul osos matur, **componenta anorganică** a matricei extracelulare conţine o serie de săruri minerale, care se depun progresiv în cursul procesului de osteogeneză. Mineralul majoritar este reprezentat de **fosfatul tricalcic**, cristalizat într-o formă foarte asemănătoare **hidroxiapatitei calcice**; calciul şi fosforul pot fi prezenţi şi sub **formă amorfă.**

Formula hidroxiapatitei indică numai conţinutul în atomi a unei entităţi conceptuale, numită unitate de bază, care reprezintă numărul minim de ioni de calciu, fosfat şi hidroxil capabil să stabilească legături ionice.

Unitatea de bază a apatitei are formă de **prismă romboidală**, iar totalitatea prismelor formează un **cristal**. Numărul repetitiv al acestui aranjament produce **cristalite** de dimensiuni variate. Cristalele de hidroxiapatită prezintă o formă aproximativ de prismă hexagonală, cu dimensiuni de 45-50 nm lungime, 25 nm lăţime şi 1,5-3 nm. Suprafaţa liberă a cristalelor este înconjurată de un strat de substanţă fundamentală amorfă. La acest nivel, ionii de suprafaţă atrag apa, rezultând un strat ionizat hidratat, care permite o uşoară mobilizare a lor şi, consecutiv, schimburi ionice cu fluidul extracelular. Cristalele sunt dispuse în mod ordonat, în şiruri paralele, la intervale de 60-70 nm, de-a lungul fibrilelor de colagen sau printre fibrile – cu o mai mare densitate la nivelul spaţiilor dintre moleculele de colagen.

Pe lângă fosfatul tricalcic, se găsesc cantităţi mici de citrat, carbonat şi silicat de calciu. Dintre acestea, la suprafaţa cristalelor se găseşte în special silicatul de calciu. În cantităţi mai mici au fost evidenţiate săruri de magneziu, sodiu şi potasiu.

În unele situaţii, în raport cu aportul din mediul înconjurător (hrană, apă), calciul poate fi substituit în diversele săruri prin alţi cationi – de exemplu, plumb, radiu, stronţiu. Dacă aceste elemente apar în mediu ca izotopi radioactivi, aşa cum se poate întâmpla în cazul accidentelor nucleare, ele se vor localiza în ţesutul osos în raport cu concentraţia din mediu, cu efecte în special asupra hematopoezei care are loc în măduva osoasă; un exemplu este plutoniul radioactiv, cu mare afinitate faţă de unele molecule din matricea organică osoasă. În afară de calciu, şi grupările hidroxil din structura hidroxiapatitei pot fi substituite de ionii de fluor, în cazul în care cantitatea de floruri prezentă în alimentele şi apa ingerate este foarte mare; consecutiv, creşte duritatea ţesutului osos.

Scanned with OKEN Scanner

Toate elementele minerale prezintă o continuă rată de schimb şi înlocuire. Ţesutul osos reprezintă astfel un important depozit pentru ionii esenţiali organismului – în special calciul şi fosfatul. Acest turn-over se găseşte sub controlul unor factori hormonali, umorali şi de mediu (vitamina D). În condiţii patologice pot să apară hipomineralizări importante (până la 30-35%), cu apariţia rahitismului şi/sau a osteomalaciei.

Spre deosebire de componenta minerală, în cursul creşterii şi în procesele de reparare ale ţesutului osos cantitatea de apă scade progresiv, datorită nivelului diferit de retenţie a acesteia de către matricea organică.

4.2.2. CELULELE ŢESUTULUI OSOS

Fiind o varietate de ţesut conjunctiv, ţesutul osos se formează pe seama mezenchimului embrionar în care apare o **celulă programată**, care se va putea diferenţia pe linie condroblastică şi osteoblastică. Această diferenţiere este influenţată în mare măsură de gradientul de concentraţie al oxigenului într-o anumită regiune; astfel, în mediu lipsit de oxigen se va forma linia celulară cartilaginoasă (condroblast, condrocit), iar în mediu oxigenat – **linia celulară osoasă** (celula bordantă, osteoblast, osteocit).

În cursul genezei ţesutului osos apare, ca celulă migrată, şi osteoclastul, rezultat prin sinciţializarea monocitelor migrate din vasele sanguine, component al sistemului mononuclear fagocitar.

4.2.2.1. CELULA OSTEOPROGENĂ

Celula osteoprogenă (**osteoprogenitor, proosteoblast**) este, aşa cum am menţionat anterior, o celulă mezenchimală restantă, incomplet diferenţiată, cu proprietăţi de **autoîntreţinere şi bipotenţialitate**.

Autoîntreţinerea se realizează prin mitoze mai mult sau mai puţin asimetrice, astfel încât există în permanenţă un rezervor de celule osteoprogene care asigură o sursă constantă de osteoblaste în perioada de creştere şi reparare a ţesutului osos, precum şi în cadrul procesului de remaniere osoasă. Acest fapt a fost demonstrat în condiţii experimentale, prin administrarea de timidină tritiată şi efectuarea de histoautoradiografii care au stabilit că celula osteoprogenă este singura care incorporează materialul radioactiv, respectiv singura cu capacitate de mitoză în cadrul liniei celulare osteogene. În cursul diferenţierii, într-o primă fază (faza de proliferare) se exprimă protooncogenele c-fos şi c-myc, iar într-o a doua fază (faza de maturare) se exprimă genele ce codifică sinteza colagenului, a fosfatazei alcaline şi a glicoproteinelor de adeziune. Principalul stimul responsabil pentru procesele de proliferare şi diferenţiere este constituit de grupul de glicoproteine BMP.

Bipotenţialitatea constă în capacitatea de transformare fie în osteoblast, fie în condroblast, în raport cu nivelul de oxigen menţinut.

Celula progenitor este localizată la nivelul suprafeţelor osoase, respectiv în periostul intern şi în endost; de asemenea, tapetează canalele haversiene. Unele date susţin prezenţa sa şi în măduva osoasă, unde a fost denumită DOPC (*eng.* determinal osteogenic precursor cells), precum şi posibilitatea ca pericitele (celule mezenchimale restante) să genereze, în anumite condiţii, celule osteoprogene.

Din punct de vedere morfologic, în microscopia optică nu se evidenţiază aspecte particulare pentru identificare: celula este de dimensiuni medii, aplatizată sau fuziformă, citoplasma este redusă, palid-eozinofilă; prezintă un nucleu ovalar, hipocrom, situat central. În microscopie electronică organitele celulare sunt reduse, dar predomină ribozomi liberi.

4.2.2.2. CELULA BORDANTĂ

Celula bordantă este prezentă, ca şi celula osteoprogenă (de care nu poate fi deosebită în microscopia optică), pe suprafeţele osoase, în structura periostului şi endostului (fig. II.4.7). Este mai abundentă în perioadele de repaus în producerea matricei, motiv pentru care se presupune că reprezintă un osteoblast inactiv. Prin poziţia sa, realizează un strat celular izolant între mediul osos şi extraosos, cu implicaţii posibile în reglarea creşterii cristalelor de hidroxiapatită. Astfel, funcţional, are şi rol de barieră selectivă între ţesutul osos şi compartimentele lichidiene extracelulare.

Celula bordantă nu este similară celulei osteoprogene, deoarece se pare că este incapabilă

Scanned with OKEN Scanner

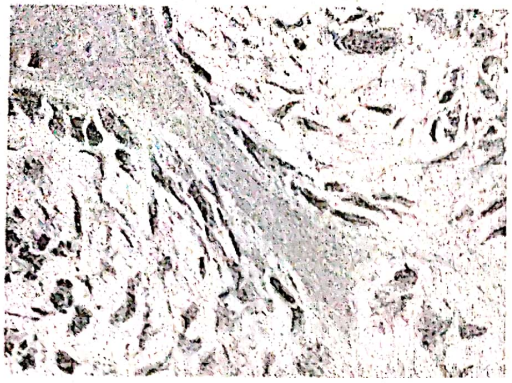


Fig. II.4.7. Celule bordante – os spongios (HE, x 400)

de diviziune; totuşi, în anumite condiţii, poate deveni activă şi poate sintetiza matrice.

Aspectul în microscopie optică este de celulă turtită, aplatizată sau fuziformă, cu nucleu central şi citoplasmă eozinofilă. Microscopia electronică relevă o cantitate redusă de organite celulare, dar se poate observa comunicarea cu canaliculi ai osteoplastelor periferice.

4.2.2.3. OSTEOBLASTUL

Osteoblastul este o **celulă diferenţiată**, asemănătoare fibroblastului sau condroblastului. Se găseşte situat pe suprafeţele osoase externe sau interne, în periost şi endost. În zonele cu activitate osteogenică intensă, osteoblastele realizează un aranjament epitelioid, fiind aglomerate şi aliniate pe suprafaţa osoasă.

Morfologic (fig. II.4.8), este o celulă cuboidală cu citoplasmă bazofilă, cu o zonă mai palidă, paranucleară, nucleu rotund central, cu cromatina predominant dispersată şi nucleol evident. Uneori însă, când este foarte activă, celula devine prismatică şi nucleul se distanţează de suprafaţa osoasă; deşi este sugerată o anumită polarizare, depunerea de matrice nu este restricţionată la un anumit teritoriu, ci are loc pe toată întinderea plasmalemei. Celulele prezintă prelungiri citoplasmatice scurte, care vin în contact cu cele ale celulelor vecine, stabilind joncţiuni gap.

În microscopia electronică (fig. II.4.9) se observă elemente de polarizare (microvilozităţi orientate spre suprafaţa osoasă), organite celulare implicate în sinteza proteică bine reprezentate (RER abundent, complex Golgi dezvoltat – corespunzător zonei palide paranucleare, mitocondrii între crestele cărora există mici corpi electron-denşi, bogaţi în calciu) şi numeroase vezicule secretoare, cu un conţinut fin granular (precursori de matrice sub forma unui material floconos).

Reacţii imunohistochimice au evidenţiat existenţa a numeroşi receptori de suprafaţă celulară, pentru parathormon, FGF-2, TGF-β, 1,25-dihidroxicolecalciferol, prostaglandine, estrogeni şi androgeni. Celulele prezintă o activitate enzimatică crescută, sintetizând cantităţi importante de fosfatază alcalină; de asemenea, se observă reacţii pozitive pentru fosfo-diesteraze, dehidrogenaze şi citocrom-oxidaze, iar în perioade de activitate – mici vacuole PAS pozitive.

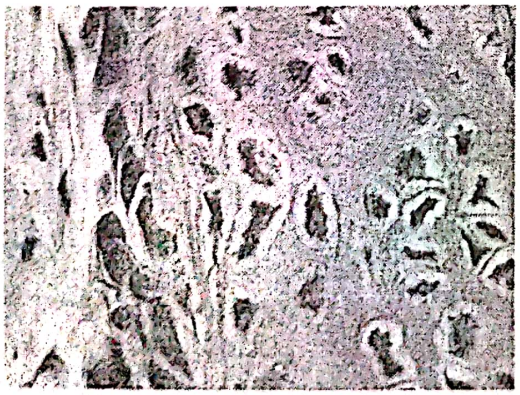


Fig. II.4.8. Osteoblaste pe suprafaţa osoasă – os spongios (HE, x 400)

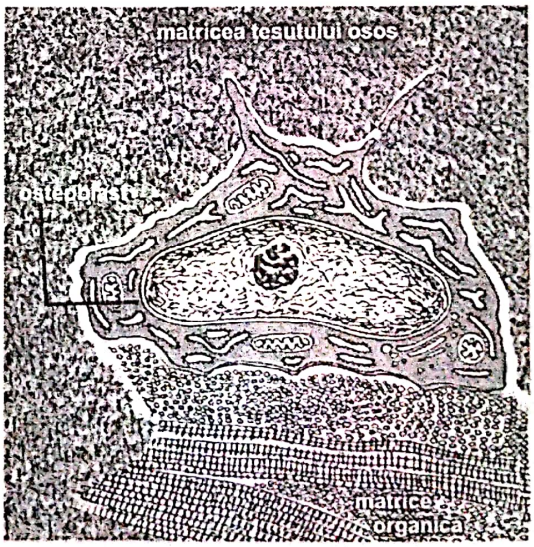


Fig. II.4.9. Osteoblast – ultrastructură – schemă după (Poirier, Cohen, Bernaudin, 1977)

Scanned with OKEN Scanner

Metabolismul celular este reglat prin participarea unor factori autocrini şi paractini, care includ şi factorii de creştere (de exemplu, BMP-2,7, TGF-β, FGF-β, IGF-1, 2, PDGF).

Funcţia principală este de **sinteză a matricei organice**, în întregime, precum şi **a unor compuşi ai matricei anorganice**. Ele secretă colagen tip I, tip V, cantităţi mici de proteine noncolagenice (din care fosfoproteinele sunt esenţiale în procesul de mineralizare), proteoglicani, glicoproteine de adeziune (osteocalcină, osteonectină, osteopontină şi osteoprotegerină), precum şi procolagenază, factorul activator al plasminogenului şi factori de stimulare ai osteoclastelor, citokine. În urma sintezei de matrice, între osteoblast şi os se realizează o zonă clară, reprezentată prin osteoid. Prin calcificare, sărurile de calciu se depun în osteoid, dar osteoblastele sunt întotdeauna separate de suprafaţa osoasă printr-o bandă de osteoid. Pe măsura sintezei şi eliminării matricei organice osoase, care se realizează pe toată suprafaţa celulei, fiecare osteoblast este înconjurat de matricea sintetizată, îşi diminuă volumul şi organitele celulare, dar păstrează prelungiri fine citoplasmatice, devenind progresiv osteocit; spaţiul pe care îl ocupă se numeşte lacună sau osteoplast.

4.2.2.4. OSTEOCITUL

Celula osoasă matură, provenită din osteoblast, poartă denumirea de **osteocit**. Osteocitul este astfel situat în interiorul lamelelor osoase, în **osteoplast**. Deoarece osteocitul nu mai are capacitate mitotică, fiecare osteoplast conţine un singur osteocit. Fiecare osteoplast prezintă în jurul său, cu dispoziţie radiară, o serie de canaliculi înguşti, ca nişte tunele.

Morfologic (fig. II.4.10), osteocitele se adaptează perfect la forma lacunelor; prezintă un corp celular rotund sau alungit, cu citoplasmă eozinofilă, nucleu mic, elongat, hipercrom, fără nucleoli. Pe preparatele histologice de rutină, corpul osteocitelor apare însă neregulat, datorită retracţiei artefactuale, consecinţa tehnicilor aplicate. Din corpul osteocitelor se desprind în mai multe puncte prelungiri citoplasmatice filiforme, suple, care urmează traiectul canaliculilor, permiţând stabilirea de joncţiuni la distanţă – joncţiuni gap. Prin intermediul acestor joncţiuni este posibilă

Fig. II.4.10. Osteocite în osteoplaste – os spongios (HE, x 400)

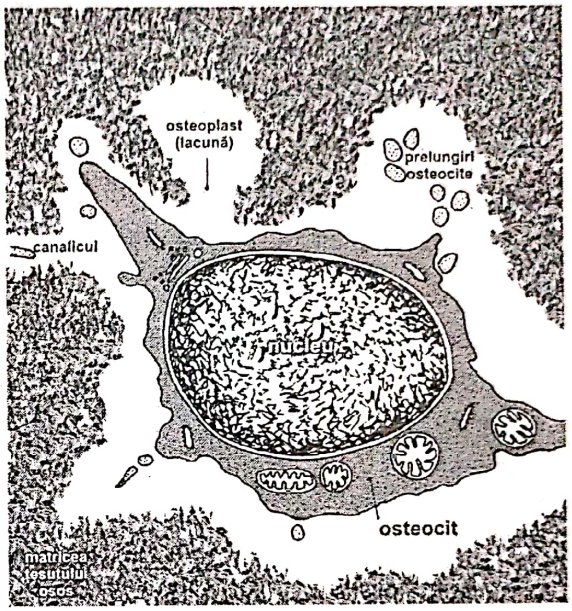


Fig. II.4.11. Osteocit – ultrastructură – schemă după (Poirier, Cohen, Bernaudin, 1977)

comunicarea intercelulară, trecerea ionilor şi a unor molecule mici. Microscopia electronică (fig. II.4.11) relevă organite celulare slab reprezentate (complex Golgi mic, RER redus); acestea sunt cu atât mai reduse, cu cât osteocitul este situat mai profund în matricea osoasă.

Tot prin microscopie electronică s-a constatat că în jurul corpului celular şi al prelungirilor, în strânsă relaţie cu membrana plasmatică, există un strat de matrice organică mai săracă în calciu, mai demineralizată. Alături de sistemul de canaliculi, acest strat asigură transportul prin difuziune, de la nivelul capilarelor situate la distanţă (periost, canale Havers, areole osoase), al materialelor necesare metabolismului celular.

Osteocitele nu devin complet inactive. **Funcţia** lor principală este de **menţinere a matricei**

Scanned with OKEN Scanner

osoase, prin sinteza constantă a substanţelor necesare; la aceasta contribuie şi joncţiunile intercelulare stabilite, prin care se formează adevărate complexe osteoblast-osteocit. O altă funcţie constă în **osteoliza osteocitică**, realizată sub influenţa parathormonului.

4.2.2.5. OSTEOCLASTUL

Osteoclastul, celulă migrată în ţesutul osos, este **macrofagul** specific pentru această localizare, component al sistemului mononuclear fagocitar.

Este demonstrat în prezent că monocitele şi granulocitele au un precursor comun, denumit CFU-GM; în cursul evoluţiei acestui precursor se admite că apare un **precursor distinct** al osteoclastului care, morfologic, nu poate fi deosebit de promonocit.

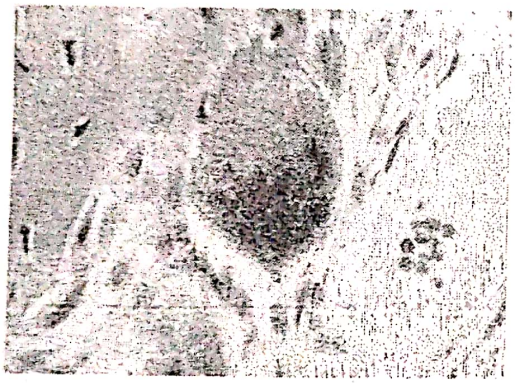


Fig. II.4.12. Osteoclast – os spongios (HE, x 400)

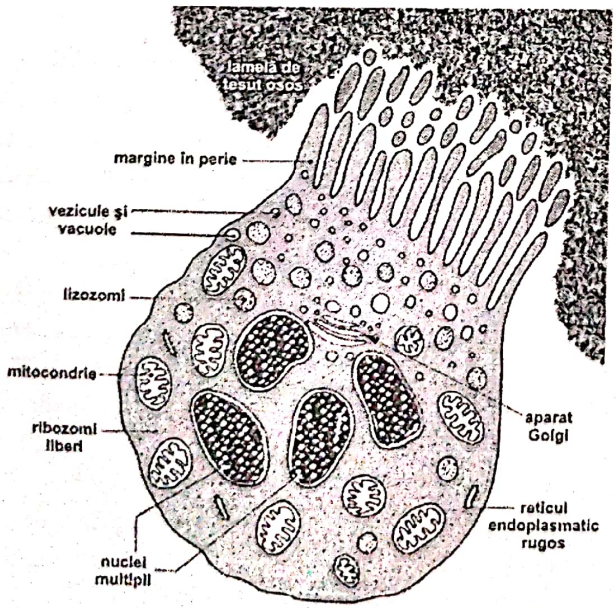


Fig. II.4.13. Osteoclast – ultrastructură – schemă după (Poirier, Cohen, Bernaudin, 1977)

Prin maturarea acestui precursor va rezulta o celulă de tipul monocitului, ce va migra spre ţesutul osos pe cale sanguină. Această celulă posedă lizozomi ce conţin o fosfatază acidă tartrat-rezistentă, enzimă prezentă şi în lizozomii osteoclastului.

Deşi prezentă şi în alte ţesuturi, această celulă fuzionează sub formă de osteoclaste numai în ţesutul osos, sub influenţa unor factori produşi de osteoblaste şi/sau osteocite: M-CSF şi o moleculă numită ligandul Rankl. Astfel, M-CSF şi ligandul Rankl (pentru care monocitele au receptori specifici) stimulează fuzionarea monocitelor, iar osteoprotegerina o inhibă, prin blocarea receptorilor pentru ligandul Rankl.

Forma celulară activă este localizată pe suprafeţele osoase (fig. II.4.12), într-o excavaţie mai mult sau mai puţin adâncă numită **lacună Howship. Forma celulară inactivă** este situată la distanţă de os.

Morfologic, osteoclastul apare ca o celulă mare, cu diametrul de 100-150 μm, multinucleată (până la 50 de nuclei), cu citoplasmă acidofilă în forma activă. În microscopia optică se observă o polarizare prin faptul că se ataşează pe suprafaţa osoasă, formând un burelet marginal şi structuri de tipul marginii în perie, iar nucleii sunt grupaţi în zona opusă.

Polarizarea este evidentă în microscopia electronică (fig. II.4.13), unde se disting **patru zone** diferite: **bazală, viloasă, clară şi veziculară.**

Zona bazală, situată cel mai la distanţă de suprafaţa osoasă, are un contur extern convex şi neted. Este sediul organitelor celulare şi al nucleilor; de la acest nivel încep să se observe mitocondrii, centrozomi, RER, polizomi, dar în cantităţi reduse, numărul lor crescând spre marginea viloasă. RER şi REN sunt prezente în vecinătatea nucleilor, iar complexul Golgi – supranuclear.

Marginea viloasă sau **plisată** (*eng.* ruffled border) este aria celulară implicată direct în resorbţia osului, fiind formată dintr-o multitudine de expansiuni citoplasmatice cu aspect asemănător microvilozităţilor, dar mai groase la un capăt (formă comparabilă cu o bâtă de baseball), de dimensiuni variate, cu spaţiul relativ redus între ele. Aceste expansiuni sunt foarte active şi mobile (fapt dovedit prin microcinematografie), motiv

Scanned with OKEN Scanner

pentru care nu sunt considerate microvilozităţi propriu-zise. Ele îşi pot modifica forma şi se proiectează în compartimentul de resorbţie – subosteoclastic. Aici există pompe protonice şi cantităţi importante de anhidrază carbonică, ce fac din osteoclast, alături de numărul mare de mitocondrii, o celulă transportoare de ioni. De asemenea, mitocondriile numeroase au tendinţă de aglomerare spre marginea viloasă, iar la baza spaţiilor dintre pliurile citoplasmei se observă numeroase structuri electron-dense de tipul lizozomilor şi vezicule clare de dimensiuni ceva mai mari.

Zona clară, adiacentă periferiei marginii viloase, este astfel denumită deoarece citoplasma de la acest nivel este lipsită de organite. Aici, membrana plasmatică este direct aplicată pe suprafaţa osoasă, motiv pentru care zona se mai numeşte şi burelet marginal sau zonă de sigilare. Citoplasma conţine numeroase filamente de actină vizibilă şi miozină depolimerizată, alături de filamente intermediare. Există aici molecule din familia integrinelor $\alpha 2\beta 1$ şi $\alpha 2\beta 3$ care permit legarea colagenului tip I din matrice şi a glicoproteinelor de adeziune (osteopontină, trombospondină şi sialoproteina osoasă) de celule, şi se realizează joncţiuni particulare numite podozomi, formate din molecule de integrine, vinculină, talină şi filamente de actină.

Zona veziculară, situată sub zona clară, prezintă numeroase vezicule de endo şi exocitoză care facilitează trecerea enzimelor lizozomale în compartimentul subosteoclastic şi, în sens invers, a produşilor de degradare osoasă spre celulă. Imunohistochimic, s-au evidenţiat receptori de suprafaţă pentru factorul stimulant al osteoclastului, calcitonină şi PGE2. Histoenzimologic, celula prezintă reacţii pozitive pentru enzime lizozomale, ATP-ază, enzime mitocondriale (dehidrogenaze, oxidaze).

Osteoclastele sunt celule de viaţă lungă, lipsite de capacitate mitotică. Ele prezintă perioade de activitate, în care realizează resorbţie osoasă ce alternează cu perioade de repaos.

Funcţia osteoclastelor este de **osteoliză osteoclastică**, mediată prin intermediul **osteoblastelor** şi implicând două etape:

- **demineralizarea** prin mediu acid în spaţiul subosteoclastic, prin intervenţia anhidrazei carbonice, cu producere de ioni de hidrogen şi transport prin pompe ATP-azice;
- **digestia** matricei demineralizate prin enzime lizozomale.

Procesul de osteoliză osteoclastică va fi detaliat în secţiunea 4.3.2.

> **Observaţie**
> În unele condiţii patologice, apar **celule multinucleate**, rezultate prin sinciţializarea monocitelor şi macrofagelor, care însă nu au proprietăţi resorbtive faţă de ţesutul osos.

4.3. PROCESELE DE OSTEOGENEZĂ ŞI OSTEOLIZĂ

Prezentarea celulelor formatoare şi distrugătoare de os este extrem de importantă pentru înţelegerea proceselor de osteogeneză şi osteoliză. După cum s-a menţionat anterior, în tot timpul existenţei sale, ţesutul osos este supus unor procese biologice complexe care îi asigură creşterea, menţinerea şi reînnoirea structurii intime (remanierea) şi repararea sa.

Aceste procese constau din **osteogeneză (producere de ţesut osos)** şi **osteoliză (distrucţie de ţesut osos)**. Ele se găsesc într-un echilibru dinamic supus a numeroşi factori.

Pe măsură ce biologia moleculară a descifrat tot mai mulţi dintre factorii implicaţi în aceste două procese, conceptele histologiei clasice conform cărora osteogeneza era atribuită osteoblastelor, iar osteoliza – osteoclastelor s-au dovedit simpliste şi incomplete.

4.3.1. OSTEOGENEZA

Procesul de osteogeneză se caracterizează prin **producerea de matrice osoasă organică**, urmată de **mineralizarea** acesteia. Rolul major în acest proces îl joacă, într-adevăr, **osteoblastele** produse în permanenţă prin proliferarea şi diferenţierea celulelor osteoprogene.

Funcţionalitatea osteoblastelor este însă controlată de multipli factori umorali şi hormonali. Printre aceştia, un rol important îl joacă FGF-2.

Scanned with OKEN Scanner

Acesta este sintetizat de osteoblaste şi funcţionează ca un stimul autocrin care acţionează pe un grup de receptori membranari de tip tirozin-kinază, exprimaţi pe membrana celulară a osteoblastelor. Până în prezent au fost descrise 4 tipuri de receptori pentru FGF – FGFR1, 2, 3, 4. Distribuţia acestor receptori variază, astfel încât acţiunea FGF poate fi modulată.

Hormonul de creştere hipofizar (GH) intervine în mod indirect asupra osteoblastelor, stimulându-le activitatea. Prin intermediul GH, hepatocitele sintetizează IGF-1 şi IGF-2, care sunt transportaţi în organism cuplaţi cu proteine de asociaţie şi se localizează, în cantităţi apreciabile, şi în matricea osoasă. Date din literatura de specialitate atestă că stimularea poate fi şi directă, GH determinând producerea unor mici cantităţi de IGF de către osteoblaste.

Parathormonul acţionează asupra osteoblastelor prin intermediul unui receptor specific membranar. Consecutiv, se activează adenil-ciclaza şi creşte cantitatea de AMP ciclic care determină activarea protein-kinazei C. Protein-kinaza C induce producerea de către osteoblast a PGE2, IGF-1, IGF-2 şi a TGF-β.

Estrogenii stimulează sinteza colagenului şi sinteza de IGF-1 de către osteoblaste, iar progesteronul – sinteza de IGF-2. Androgenii au efect de stimulare a sintezei de TGF-β.

1,25-dihidroxicolecalciferolul se cuplează cu un receptor osteoblastic specific, determinând sinteza de colagen I, de osteocalcină, osteopontină şi de fosfatază alcalină.

Prin acţiunea concertată a acestor factori, osteoblastele produc într-o primă etapă toate componentele matricei organice a ţesutului osos, pe care o eliberează pe întreaga suprafaţă sub formă de osteoid nemineralizat.

Sinteza matricei organice se realizează după modelul sintezei proteice, pe seama precursorilor (aminoacizi, glucide) preluaţi din mediul extracelular. Concomitent cu producerea de matrice organică are loc procesul de mineralizare a acesteia; rămâne întotdeauna, însă, o mică zonă de osteoid în jurul osteoblastului, limitată de un front de mineralizare.

Procesul de mineralizare, deosebit de complex, este încă incomplet elucidat. Mineralizarea reprezintă, în esenţă, depunerea de săruri anorganice (în special fosfat tricalcic) care impregnează matricea organică.

Până în prezent nu este definitiv stabilit dacă această depunere se face într-un prim stadiu sub formă de săruri amorfe care apoi cristalizează, sau dacă are loc direct sub formă cristalizată.

În condiţii fiziologice, sângele şi lichidul tisular nu conţin o concentraţie de calciu şi fosfaţi care să determine precipitarea şi cristalizarea lor sub formă de săruri minerale. De aceea, în realizarea unei concentraţii crescute de calciu şi fosfaţi anorganici este necesară implicarea atât a unor factori celulari, cât şi a unor factori extracelulari prezenţi în matricea organică. Preluând unele date obţinute prin cristalografie, se consideră că în matricea organică apar nuclee de mineralizare în care se dezvoltă microcristale; acestea cresc în continuare şi catalizează formarea de noi cristale.

Prin microscopie electronică s-a putut observa că, în cursul osificării, cristale de fosfat de calciu apar la nivelul fibrelor de colagen în zonele distanţate (gap) dintre moleculele de colagen, de-a lungul fibrilelor. Astfel, se consideră că aceste zone funcţionează ca **nuclee de mineralizare** sau **"arii de nucleaţie"**, participând la transformarea soluţiei de fosfat de calciu în precipitat mineral. Acesată teorie – denumită nucleaţie heterogenă – este susţinută şi de faptul că mineralizarea se produce numai în prezenţa colagenului nativ, cu periodicitate la 60-70 nm. Acest mecanism nu poate fi însă unicul, deoarece alte varietăţi de ţesut conjunctiv bogate în colagen nu se mineralizează, iar smalţul dintelui se mineralizează intens în lipsa colagenului. De aceea, pe baza organizării moleculare a matricei osoase, s-a emis ipoteza rolului componentelor macromoleculare în mineralizare.

Matricea osoasă (ca şi matricea cartilaginoasă) conţine proteoglicani în cantităţi apreciabile. Prin schimb ionic, proteoglicanii pot ataşa ionii de calciu, jucând rol de promotori ai mineralizării. S-a demonstrat însă că această ataşare necesită o prealabilă modificare a moleculelor de glicozaminoglicani şi proteoglicani. În acelaşi timp, aceste macromolecule pot, în anumite condiţii de modificare a structurii lor, să elibereze ionii de calciu fixaţi, limitând mineralizarea sau funcţionând ca inhibitori ai acesteia. Astfel, se consideră că la nivelul matricei osoase, în perioada

Scanned with OKEN Scanner

de mineralizare, predomină rolul de iniţiere, în timp ce în matricea cartilaginoasă (mai bogată în proteoglicani) predomină rolul inhibitor al mineralizării. În plus, dintre moleculele de adeziune, osteocalcina este capabilă să lege direct ionii de calciu extracelular, în condiţiile creşterii concentraţiei lor, iar osteonectina facilitează cuplarea acestora la fibrele de colagen.

Astfel, componentele macromoleculare ale matricei sunt direct implicate în reglarea şi modularea mineralizării. Prin spectroscopie electronică (tehnică ce permite vizualizarea la microscopul electronic şi cuantificarea unor elemente cum ar fi calciu, fosfatul, sulful) s-a emis ideea existenţei unei faze iniţiale de asociere între fosfat şi sulf, cu o creştere a concentraţiei de fosfor care, într-o fază ulterioară, induce acumularea de calciu şi combinarea cu acesta.

Procesul de osificare a fost analizat intens în zonele de osificare encondrală.

Iniţial, pe baza observaţiilor de microscopie electronică, veziculele de matrice au fost identificate sub forma unor evaginaţii la suprafaţa osteoblastelor şi a condrocitelor hipertrofiate. Cu toate că deplasarea lor nu a putut fi încă demonstrată, ele se desprind progresiv de celule şi apar ca vezicule libere, prezente în matricea cartilaginoasă în dinamica osificării encondrale. În acelaşi context, trebuie subliniat faptul că mitocondriile osteoblastelor au proprietatea de a acumula şi stoca ionii de calciu sub formă de săruri amorfe, care apar la microscopul electronic ca structuri electron-dense fine, dispuse în matricea mitocondrială. Pe baza conţinutului veziculelor de matrice, în paralel cu capacitatea de eliminare extracelulară a calciului şi fosfaţilor din mitocondrii, s-a emis ipoteza că **veziculele de matrice** reprezintă centre de nucleaţie în vederea mineralizării. Aceste vezicule au 100-200 nm diamentru şi sunt învelite de unitate membranară, au un conţinut electron-dens (ioni de calciu şi ioni fosfat, legaţi de molecule de proteolipide membranare) şi prezintă, în interior sau în jur, structuri cristaline. În vezicule şi la nivelul membranei acestora a fost evidenţiată fosfataza alcalină – fosfo-diesterază capabilă să hidrolizeze β-glicerofosfatul la un pH de 7,4; *in vivo*, această enzimă poate hidroliza şi alţi fosfaţi din macromoleculele matricei (pirofosfaţi, polifosfaţi naturali). Veziculele mai conţin şi AMP ciclic, ATP, ATP-ază, proteine care leagă calciul şi fosfoserine, iar membrana prezintă numeroase pompe ionice, care intervin în mişcarea ionilor de calciu în interiorul lor. Cristalizarea începe ca urmare a creşterii concentraţiei intraveziculare a ionilor de calciu; odată formate, cristalele de hidroxiapatită perforează unitatea membranară şi sunt puse în libertate, având rol de situsuri de mineralizare. Mineralizarea se produce în aceste zone, fiind favorizată de o concentraţie crescută a ionilor de calciu, alături de prezenţa unor factori stimulatori şi a glicoproteinelor de adeziune specifice. Centrii de mineralizare sunt situaţi la distanţă mică unii de alţii şi, prin creştere progresivă, ei se vor unifica. Trebuie menţionat şi faptul că, pe măsură ce mineralizarea progresează, apa existentă în teritoriul respectiv este resorbită.

Deşi rolul veziculelor de matrice în osteogeneză este unanim acceptat, absenţa lor din smalţ şi dentină (varietăţi de ţesuturi puternic mineralizate) ridică o serie de întrebări care, deocamdată, nu au un răspuns.

În procesul de mineralizare un rol important îl joacă şi factorii inhibitori naturali – de exemplu, ionii de magneziu, citraţii, pirofosfaţii şi nucleotidele. Se consideră că aceste substanţe au o concentraţie superioară în ţesuturile conjunctive nemineralizate. În ţesutul osos, mineralizarea este posibilă prin distrugerea lor parţială, prin enzime produse de osteoblaste (fosfataza alcalină).

În baza celor prezentate mai sus, se poate afirma că **procesul de mineralizare** este dependent de intervenţia a numeroşi **factori**, după cum urmează: (*i*) **factori iniţiatori**, ce realizează o concentraţie locală crescută de ioni de calciu, fosfaţi etc. în soluţie apoasă; (*ii*) **factori favorizanţi** sau promotori pentru precipitarea sub formă de săruri amorfe a acestora; (*iii*) **factori inductori** ai cristalizării şi apariţiei centrilor de nucleaţie.

4.3.2. OSTEOLIZA

Procesul de osteoliză reprezintă un complex de fenomene biologice prin care, într-o primă etapă, se realizează **demineralizarea matricei osoase**, urmată de **hidroliza enzimatică a componentelor organice**, formându-se astfel **zone de eroziune osoasă**.

Scanned with OKEN Scanner

Celula implicată în acest proces este **osteoclastul**. Pentru realizarea resorbţiei este strict necesară adeziunea osteoclastului la o suprafaţă osoasă şi formarea compartimentului subosteoclastic, perfect etanşeizat printr-o "zonă de sigilare".

Suprafeţele osoase sunt tapetate însă de o peliculă fină de matrice extracelulară nemineralizată care, la rândul ei, este acoperită de un strat de osteoblaste, între care se stabilesc joncţiuni distanţate. Această dispoziţie împiedică fixarea osteoclastelor pe suprafeţe osoase.

Osteoblastele posedă receptori pentru parathormon, 1,25-dihidroxicolecalciferol şi PGE2. În urma stimulării acestor receptori are loc o retracţie a osteoblastelor, cu eliberarea suprafeţei osoase.

Ca urmare a cuplării substanţelor stimulante cu receptorii specifici se induce sinteza de activator al plasminogenului şi de colagenază latentă; plasmina rezultată activează colagenaza latentă, care îndepărtează pelicula de matrice nemineralizată, expunând astfel o suprafaţă mineralizată, pe care se aşează osteoclastele.

Demineralizarea necesită obligatoriu un mediu acid într-un spaţiu limitat. Acest spaţiu este creat între osteoclast (prin zona clară şi marginea viloasă) şi suprafaţa osoasă şi este comparat cu un lizozom secundar.

După cum am menţionat în subsecţiunea 4.2.2.5, zona clară a osteoclastului exprimă integrinele $\alpha 2\beta 1$ (care recunosc colagenul de tip I) şi $\alpha 2\beta 3$ (care recunosc osteopontina, sialoproteina osoasă, trombospondina). Porţiunea intracelulară a acestor integrine se leagă de filamentele de actină prin intermediul moleculelor de talină şi vinculină, sistemul joncţional fiind cunoscut şi sub denumirea de **podozom**.

În stadiu activ, osteoclastul produce, pe seama apei şi a dioxidului de carbon, prin intermediul anhidrazei carbonice (localizată pe faţa internă a membranei plasmatice, la nivelul marginei viloase), ioni de hidrogen şi ioni carbonat.

Prin intermediul unei pompe protonice ATP-dependente celula elimină în interiorul compartimentului subosteoclastic ioni de hidrogen, realizând un mediu acid, la un pH în jur de 5. Acest mediu acid este responsabil pentru demineralizarea matricei osoase, în zona în care aderă un osteoclast. Substanţele minerale eliberate sunt preluate de osteoclast pentru a fi eliberate în capilarele adiacente.

Osteoclastul este în acelaşi timp şi o celulă sintetizantă de enzime hidrolitice (hidrolaze acide şi colagenaze), stocate în lizozomi.

În stadiul funcţional, osteoclastul eliberează prin exocitoză aceste enzime în compartimentul subosteoclastic; enzimele devin active în mediul acid, realizând hidroliza componentelor organice ale matricei decalcifiate.

Produşii rezultaţi din digestia acestor componente sunt apoi endocitaţi de osteoclast şi eliminaţi, după o digestie completă intracelulară (fragmentare în aminoacizi, monozaharide şi dizaharide), în mediul extracelular. Rezultatul tuturor acestor procese este erodarea completă a ţesutului osos.

Reglarea procesului de osteoliză are loc, în principal, în timpul diferenţierii osteoclastelor, prin intermediul unor citokine.

Proliferarea precursorilor osteoclastelor este activată de IL-1 şi IL-6, iar TGF-β are acţiune antagonistă, inhibând proliferarea; INFγ acţionează negativ asupra sinciţializării macrofagelor. Sub acţiunea IL-1 şi TNF-α, osteoblastele sintetizează PGE2 şi M-CSF, care stimulează proliferarea precursorilor şi activarea osteoclastelor.

Un rol deosebit de important în reglarea procesului de osteoliză este atribuit **osteoblastelor.** Sub stimul hormonal, în principal prin parathormon, osteoblastele sintetizează PGE2 care activează apoi osteoclastele. Prin aceeaşi stimulare, osteoblastele produc IL-1 şi GM-CSF.

TGF-β sintetizat de osteoblaste stimulează producerea de noi osteoblaste (pe seama celulelor osteoprogene) şi induce activitatea sintetică a acestora, respectiv producerea de matrice organică. În acelaşi timp, această citokină inhibă sinteza de colagenaze şi de activator al plasminogenului. Producţia de TGF-β şi are loc la nivelul osteoclastelor în timpul derulării resorbţiei osoase; pe măsura producerii, el este eliberat într-o formă activă în fluidul extracelular şi va acţiona asupra osteoblastelor, crescând rata lor de depunere de os, pentru a umple cavităţile de resorbţie.

Astfel, TGF-β realizează concomitent un echilibru şi o modulare a proceselor de osteogeneză şi osteoliză.

Scanned with OKEN Scanner

4.3.3. TIPURI DE OSIFICARE ŞI CREŞTEREA OSULUI

În cursul dezvoltării embrionare, formarea pieselor osoase are loc prin înlocuirea progresivă fie a ţesutului conjunctiv, fie a cartilagiului hialin. Prima modalitate este definită ca **osificare endoconjunctivă** sau **intramembranoasă**, iar cea de a doua – **osificare encondrală** sau **intracartilaginoasă**. În ambele forme, la baza osificării se află procesele de osteogeneză şi osteoliză.

În **osificarea intramembranoasă** matricea osoasă va fi depusă în ţesutul conjunctiv preexistent, după care progresiv va fi mineralizată. În **osificarea encondrală** are loc însă eliminarea masivă a ţesutului cartilaginos.

Pentru ambele tipuri de osificare, debutul este marcat de apariţia de os spongios, care ulterior, în anumite zone, se va transforma în os compact. Primele structuri osoase care se formează sunt de tip reticular (os primar); ele sunt tranzitorii şi vor fi înlocuite de structuri osoase de tip lamelar (os matur).

Structurarea osului primar de tip reticular reprezină procesul de **osificare primară**. Resorbţia osului primar şi înlocuirea cu os lamelar constituie procesul de **osificare secundară**. Osul lamelar (secundar) va suferi, la rândul său, procese de resorbţie, dar într-un ritm mult mai lent.

4.3.3.1. OSIFICAREA INTRAMEMBRANOASĂ (ENDOCONJUNCTIVĂ, DE MEMBRANĂ)

Oasele plate (de exemplu, oasele cutiei craniene, oasele feţei, clavicula) se formează prin **osificare intramembranoasă** (fig. II.4.14). În zonele de mezenchim în care se vor edifica aceste oase se dezvoltă o vascularizaţie abundentă. Aceste zone conţin celule stelate, conectate între ele prin prelungiri (celule mezenchimale), matrice extracelulară amorfă şi fibre de colagen subţiri, dispuse aleator.

Iniţial, apare o aglomerare de celule mezenchimale care se diferenţiază în celule capabile, într-o primă etapă, să elaboreze matrice osoasă organizată sub formă de spiculi şi trabecule fine, intens eozinofile (fig. II.4.15, fig. II.4.16).

Spiculii sau trabeculele se formează izolat, la o distanţă aproximativ egală faţă de elementele vasculare şi urmează dispunerea ramificată a acestora, creând astfel, la rândul lor, un model anastomozat.

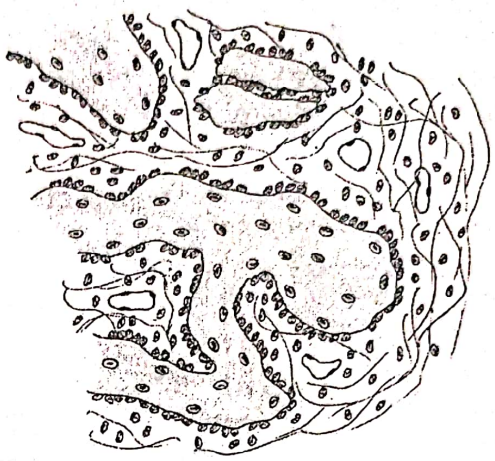


Fig. II.4.14. Osificare de membrană – schemă în MO

Fig. II.4.15. Osificare de membrană – spicul osos (HE, x 400)

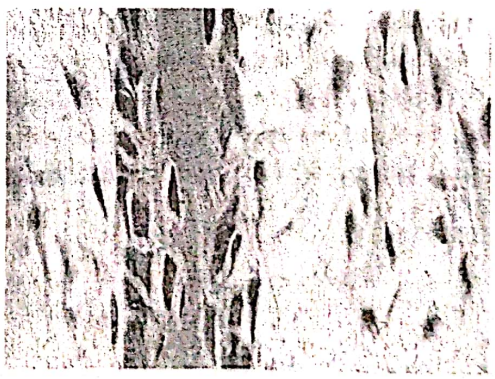


Fig. II.4.16. Osificare de membrană – trabecul osos (HE, x 400)

Scanned with OKEN Scanner

Ulterior, alte celule mezenchimale se transformă în osteoblaste globuloase, cu citoplasmă intens bazofilă, care se dispun pe suprafaţa trabeculelor abia formate. Extrem de active, ele produc noi cantităţi de matrice extracelulară fibrilară (colagen care, caracteristic osului primar, are diverse orientări) şi amorfă.

Progresiv, matricea se va mineraliza şi va sechestra în interiorul ei fostele osteoblaste care devin osteocite. Existenţa de noi osteoblaste la suprafaţa trabeculelor este asigurată prin celulele osteoprogenitoare derivate din celulele mezenchimale restante în teritoriul respectiv. Astfel, trabeculele sunt tapetate permanent de osteoblaste care urmează acelaşi ciclu, rezultând creşterea în dimensiuni a osului. Se formează astfel un centru primar de osificare, reprezentat de os primar, cu organizare de tip spongios. Acest centru creşte progresiv într-o manieră centrifugă. Consecutiv, se formează noi trabecule, care se anastomozează între ele, determinând existenţa de areole ce conţin ţesut conjunctiv bine vascularizat; ulterior, acesta se va transforma în măduvă osoasă hematogenă.

În paralel cu debutul osificării, pe suprafaţa trabeculelor formate apar osteoclaste provenite din sistemul mononuclear fagocitar. Ele vor realiza o activitate osteolitică asupra osului primar; acesta va fi progresiv resorbit şi înlocuit cu os secundar de tip lamelar.

În zonele periferice ale osului spongios primar, trabeculele se îngroaşă progresiv în timp ce areolele diminuă, generând în timp os compact, care va forma tăbliile externe şi, respectiv, interne ale viitorului os lat. La momentul înlocuirii osului primar cu os lamelar, areolele respective, restrânse la mici spaţii care înconjură vase de sânge, vor deveni canale haversiene.

Ţesutul conjunctiv care învelește osul format va deveni prin diferenţiere periost; pe seama lui se asigură creşterea ulterioară în grosime şi în suprafaţă (prezentată în subsecţiunea 4.3.3.4).

4.3.3.2. Osificarea encondrală

Oasele lungi şi scurte (de exemplu, vertebrele, oasele bazinului şi ale membrelor) se formează prin **osificare encondrală**. Structurarea acestor oase se face pe seama unor piese cartilaginoase (scheletul cartilaginos embrionar), care vor fi înlocuite progresiv cu ţesut osos. În fapt, formarea unui os lung se realizează prin mai multe etape: (*i*) **osificarea primară a diafizei**, (*ii*) **osificarea primară a epifizelor**, urmate de (*iii*) **osificarea secundară**.

- **Osificarea primară a diafizei – centrii primari de osificare**

În zona centrală a piesei cartilaginoase condrocitele cresc în volum, prezentând în citoplasmă incluzii de glicogen şi vacuole. Pe măsura creşterii volumetrice a condrocitelor cresc în dimensiuni şi condroplastele, determinând subţierea progresivă a matricei cartilaginoase dintre condroplaste şi chiar fenestrarea acesteia. Procesul a fost denumit hipertrofie a condrocitelor. Condrocitele hipertrofiate capătă proprietatea de a sintetiza colagen de tip X şi fosfatază alcalină; în acelaşi timp emit vezicule de matrice, a căror membrană conţine fosfatidil-serină, cu mare afinitate faţă de ionii de calciu. Astfel, matricea cartilaginoasă din zona condrocitelor hipertrofiate devine mineralizabilă; la acest nivel au fost evidenţiate mici cristale de fosfat tricalcic. Consecutiv mineralizării, matricea îşi pierde însă difuzibilitatea, ceea ce duce la degenerarea şi moartea condrocitelor hipertrofiate.

În paralel cu modificările din zona centrală a cartilagiului, sub influenţa oxigenării, la nivelul pericondrului din zona de mijloc a diafizei se accentuează vascularizaţia. Consecutiv, se exprimă puternic potenţialul osteogenic, celulele condrogene devin celule osteoprogenitoare care dau naştere la osteoblaste, pericondrul devenind periost. Prin apoziţia de matrice mineralizată, realizată de osteoblaste, se formează un "inel periostal osos", care înconjură diafiza cartilaginoasă. Această osificare primară este de fapt o osificare de tip intramembranar, numită şi osificare periostală.

Inelul osos împiedică difuziunea substanţelor nutritive spre condrocitele hipertrofiate din centrul piesei cartilaginoase, contribuind, alături de mineralizarea matricei cartilaginoase (anterior menţionată) la moartea acestora. Ca urmare a dispariţiei condrocitelor, în zona respectivă apar lacune goale care confluează, rezultând spaţii cavitare mari care, în timp, vor deveni sediul măduvei osoase hematogene (canalul medular).

Scanned with OKEN Scanner

Într-un punct al inelului periostal, printr-o breşă făcută de osteoclaste, în interiorul diafizei cartilaginoase vor pătrunde vase sanguine, în zona care a suferit procesele de hipertrofie si degenerare condrocitară. Vasele sanguine se vor ramifica în spaţiile lăsate libere prin degenerarea condrocitelor. Odată cu vasele, în aceste spaţii pătrund şi elemente de ţesut conjunctiv, celule osteoprogenitoare şi celule hematoformatoare; astfel, începe localizarea hematopoezei în ţesutul osos. (În literatura de specialitate se utilizează şi termenul de mugure periostal, pentru ansamblul constituit din celulele osteoprogenitoare, celule hematoformatoare şi vasele sanguine.)

Pe seama celulelor osteoprogenitoare se diferenţiază osteoblaste, care se dispun pe finele travee cartilaginoase, parţial mineralizate, din zona unde condrocitele au degenerat. Osteoblastele vor sintetiza şi vor depune pe suprafaţa travecelor matrice osoasă care se va mineraliza.

Astfel, rezultă un complex cartilagiu mineralizat-os mineralizat, fiecare trabecul conţinând un miez de matrice cartilaginoasă mineralizată (în secţiuni histologice, în coloraţie de rutină, intens bazofilă), învelit de o peliculă de matrice osoasă mineralizată (în secţiuni histologice, în coloraţie de rutină, intens acidofilă), de tipul osului primar.

Ca urmare a tuturor acestor evenimente, se consideră că, în zona mediană a unei diafize, apare un **centru primar de osificare**.

Pătrunderea vaselor face posibilă şi apariţia osteoclastelor. Acestea vor avea o activitate intensă în interiorul centrului primar de osificare, resorbind progresiv trabeculele mineralizate şi contribuind la formarea progresivă a viitorului canal medular.

Procesul de osificare se extinde apoi progresiv înspre cele două epifize, cartilagiul fiind înlocuit treptat de os; excepţie fac zonele de tranziţie dintre diafiză şi epifize, unde persistă plăcile epifizare, responsabile de creşterea în lungime a osului (prezentată în subsecţiunea 4.3.3.3).

> **Observaţie**
> Centrele primare de osificare apar în majoritatea oaselor lungi, aproximativ în luna a treia de viaţă intrauterină.

- **Osificarea primară a epifizelor – centrii secundari de osificare**

La nivelul epifizelor apar **centrii secundari de osificare**, de regulă după naştere. Debutul procesului este marcat prin evoluţia spre hipertrofie a condrocitelor din zona centrală. Spre deosebire de diafize, la nivelul epifizelor nu apare osificarea de tip periostal – deci nu se formează inelul osos periostal. Vasele din vecinătate vor penetra ţesutul cartilaginos şi vor pătrunde în spaţiile zonei centrale, rezultate după hipertrofia şi degenerarea condrocitelor. Odată cu elementele vasculare pătrund şi celule osteoprogenitoare, care se vor diferenţia în osteoblaste. Osteoblastele sintetizează şi depun matrice organică ce ulterior va fi mineralizată, pe modelul de cartilagiu. Succesiunea evenimentelor este similară celei din diafiză, rezultând astfel un os spongios ce se va extinde progresiv spre periferia epifizei, înlocuind cartilagiul – cu excepţia suprafeţei care va rămâne ca suprafaţă articulară, şi a plăcilor epifizare.

Toate aceste evenimente se derulează în manieră dinamică pe parcursul a mai mulţi ani.

Concomitent cu procesul de osificare, osul este permanent supus unui proces de osteoliză care permite remodelarea sa, în vederea adaptării la forţele la care va fi supus. De asemenea, trebuie reamintit că, în cadrul osificării encondrale, pe măsura apariţiei osului primar, acesta va fi resorbit şi înlocuit cu os secundar de tip lamelar.

4.3.3.3. CREŞTEREA ÎN LUNGIME A OSULUI

În paralel cu evenimentele specifice osificării, viitorul os creşte şi în lungime.

După cum am menţionat anterior, la joncţiunea dintre epifize şi diafiză persistă o zonă de cartilagiu – numită **cartilagiu de creştere** sau **placă epifizară**, pe seama căreia se realizează extinderea în lungime.

La nivelul plăcii epifizare, cartilagiul restant creşte în manieră interstiţială, condrocitele proliferând şi participând la osificarea encondrală. Apar astfel, în vecinătatea zonelor de osificare epifizare, serii izogene axiale dispuse ca şi coloane celulare orientate de-a lungul diafizei cartilaginoase şi separate prin matrice cartilaginoasă, sub formă de largi septuri longitudinale.

Scanned with OKEN Scanner

Condrocitele seriilor izogene vor suferi, la rândul lor, procese de hipertrofie şi degenerare; septurile subţiate vor suferi iniţial mineralizare, după modelul fenomenelor petrecute în centrul primar de osificare.

În consecinţă, se pot observa microscopic **patru zone** care reflectă **modificările dinamice suferite de ţesutul cartilaginos** pe parcursul transformării sale în ţesut osos, în cadrul procesului de creştere în lungime a osului.

Cele patru zone, în succesiunea lor de la epifiză spre diafiză, sunt:

- **zona cartilagiului normal** (fig. II.4.17, fig. II.4.18), situată la distanţă de zona de osificare; menţine structura caracteristică cartilagiului hialin şi reprezintă teritoriul de rezervă pe seama căruia apar aspectele morfologice caracteristice celorlalte zone;

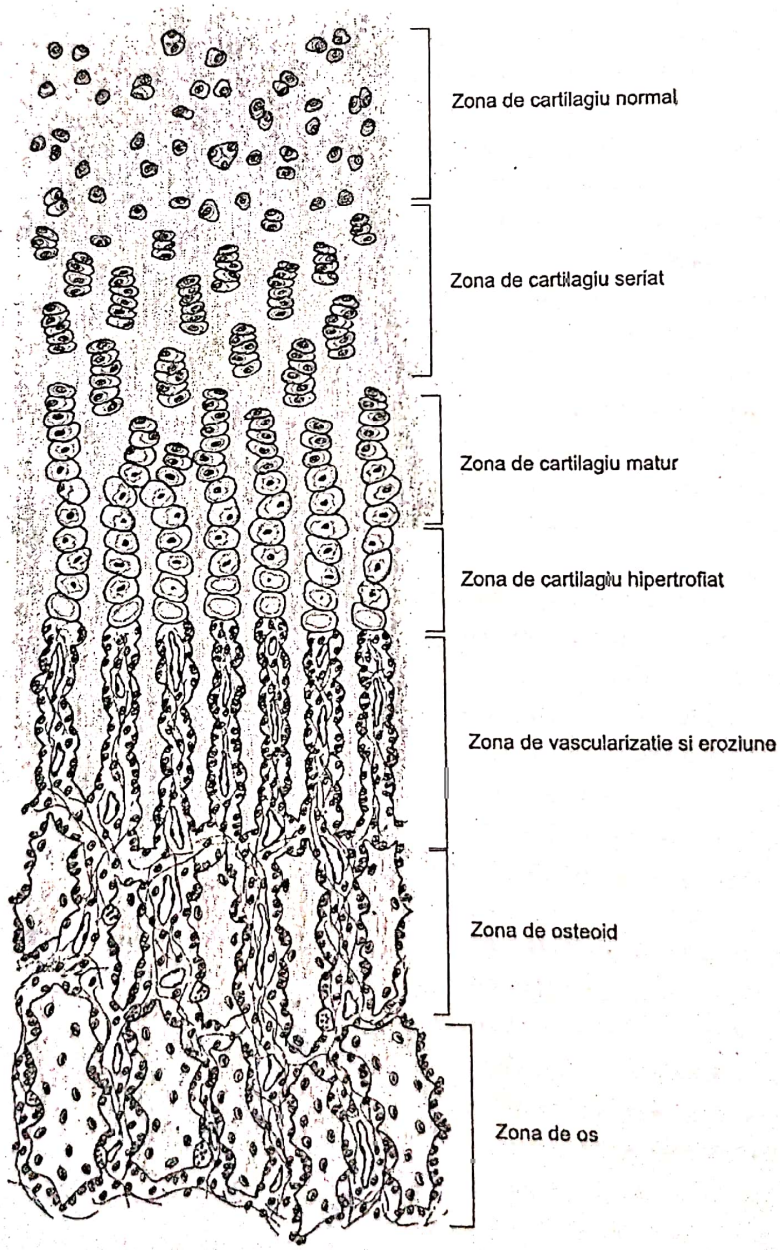


Fig. II.4.17. Osificare encondrală – schemă în MO

Scanned with OKEN Scanner

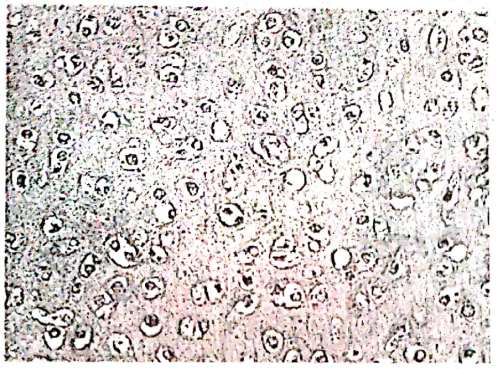


Fig. II.4.18. Osificare encondrală – zonă de cartilagiu normal (HE, x 200)

Fig. II.4.19. Osificare encondrală – zonă de cartilagiu seriat (HE, x 200)

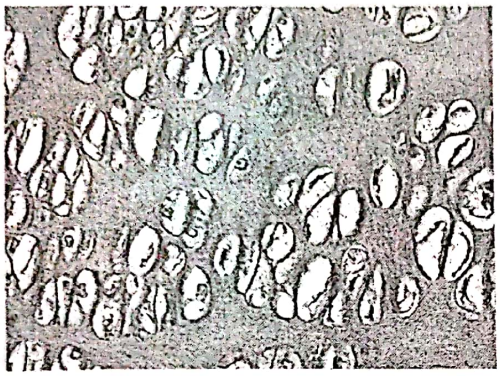


Fig. II.4.20. Osificare encondrală – zonă de cartilagiu matur (HE, x 200)

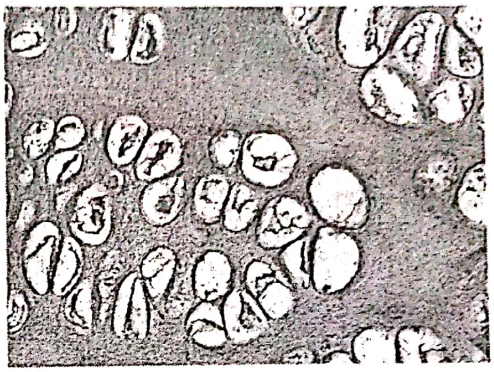


Fig. II.4.21. Osificare encondrală – zonă de cartilagiu hipertrofiat (HE, x 200)

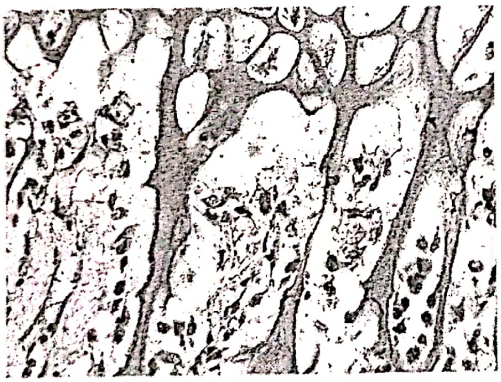


Fig. II.4.22. Osificare encondrală – zonă de degenerare/vascularizaţie şi eroziune (HE, x 200)

Fig. II.4.23. Osificare encondrală – zonă de osteoid (HE, x 200)

- **zona cartilagiului seriat** (fig. II.4.17, fig. II.4.19), caracterizată prin serii izogene axiale, aranjate paralel de-a lungul axului lung al viitorului os; este expresia fenomenelor de proliferare, prin mitoze repetate, a condrocitelor;
- **zona cartilagiului hipertrofiat** (fig. II.4.17, fig. II.4.21), în care celulele seriilor izogene cresc progresiv în dimensiuni, până ating maximum de hipertrofie; matricea cartilaginoasă se reduce, menţinându-se sub formă de septuri; aici începe să se observe mineralizarea septurilor cartilaginoase, motiv pentru care este descrisă şi sub denumirea de zonă de calcifiere provizorie;
- **zona de degenerare** (fig. II.4.17, fig. II.4.22), în care condrocitele hipertrofiate degenerează, lăsând spaţii în care progresiv pătrund capilare şi celule osteoprogenitoare, care vor deveni

Scanned with OKEN Scanner

osteoblaste; osteoblastele tapetează septurile cartilaginoase mineralizate, depun matrice organică şi, consecutiv o mineralizează; este denumită şi zonă de eroziune, denumirea fiind improprie, deoarece nu capilarele erodează cartilagiul, ci ele pătrund în spaţii preformate prin unirea condroplastelor goale.

Observaţie
Unele şcoli de histologie consideră, ca echivalent al zonei de degenerare, două zone distincte: zona de calcificare (în care condrocitele mor şi condroplastele fuzionează, iar matricea cartilaginoasă, sub formă de septuri, începe să se mineralizeze) şi zona de osificare (caracterizată prin prezenţa în spaţiile rezultate din fuzionarea condroplastelor a vaselor sanguine şi a celulelor osteoprogene, prin formarea osteoblastelor şi prin elaborarea matricei osoase). În alte opinii, pot fi descrise **7 zone** individualizate (fig. II.4.17), după cum urmează: **zona de cartilagiu normal** (fig. II.4.18), **zona de cartilagiu seriat** (fig. II.4.19), **zona de cartilagiu matur** (fig. II.4.20), **zona de cartilagiu hipertrofiat** (fig. II.4.21), **zona de vascularizaţie şi eroziune** (fig. II.4.22), **zona de osteoid** (fig. II.4.23) şi **zona de os**. Indiferent de numărul şi denumirea acestor zone, elementele morfologice esenţiale rămân aceleaşi, iar succesiunea teritoriilor este respectată.

Sintetizând, aceste zone se vor deplasa înspre epifize în paralel cu progresia osificării spre acestea, asigurându-se astfel, prin proliferarea condrocitelor, creşterea în lungime a oaselor lungi.

Perioada de creştere a organismului şi, implicit, perioada de creştere în lungime a oaselor ia sfârşit în jurul vârstei de 18-20 de ani. Până la această vârstă, dimensiunile plăcii epifizare sunt constante, existând un echilibru între activitatea proliferativă din zona de cartilagiu normal şi seriat şi, respectiv, activitatea resorbtivă din zona de osificare. După 20 de ani, rata de mitoză scade, iar zona de osificare se dezvoltă masiv, în detrimentul celorlaltor zone. La nivelul plăcii epifizare, ansamblul cartilagiu calcificat-os calcificat este distrus de osteoclaste, fapt ce permite stabilirea unei continuităţi între canalul medular al diafizei şi cel al epifizei. În acest moment, creşterea în lungime a osului încetează.

4.3.3.4. CREŞTEREA ÎN GROSIME A OSULUI

Creşterea în grosime se realizează la exterior, în manieră apoziţională, printr-un proces de **osificare intramembranară subperiostală**. Acest proces se desfăşoară pe întreaga perioadă de creştere şi dezvoltare a osului. Celulele din stratul intern al periostului proliferează şi se diferenţiază în osteoblaste, care vor elabora matrice osoasă şi o vor depune pe suprafaţa osoasă subperiostală. Concomitent, în interior are loc o intensă activitate osteoclastică, şi elementele osoase de tip encondral formate în centrul primar de osificare vor fi resorbite, rezultând lărgirea canalului medular.

Ca urmare, diafiza este formată, la un moment dat, numai din os de tip spongios (denumit şi spongioasă primară), depus prin osificarea subperiostală. Între rata de depunere şi rata de resorbţie se stabileşte un echilibru prin care se obţine diametrul osului matur, ulterior menţinut constant.

Observaţie
Modalitatea în care, la nivel diafizar, spongioasa primară este transformată în os compact, este denumită **reorganizarea internă a osului**. În cadrul acestui proces, într-o primă etapă are loc o îngroşare progresivă a trabeculelor de os spongios, creşterea în dimensiuni fiind în detrimentul spaţiilor perivasculare care devin din ce în ce mai mici. Fiind încă în timpul osificării primare, osul depus se caracterizează prin orientarea aleatorie a fibrelor de colagen, iar straturile concentrice realizate sunt slab definite. A doua etapă – reprezentată de osificarea secundară – începe în jurul vârstei de un an şi constă în înlocuirea osului primar cu os secundar lamelar. În osul compact primar osteoclastele formează adevărate cavităţi de resorbţie, în care vor pătrunde vase de sânge şi celule osteoprogene din măduva osoasă. Celulele osteoprogene vor genera osteoblaste care, de data aceasta, depun matrice într-un model

Scanned with OKEN Scanner

lamelar concentric, pornind de pe partea internă a cavităţii de resorbţie. Lamelele produse, în care fibrele de colagen sunt dispuse ordonat, edifică sisteme haversiene clasice.

Reorganizarea internă a osului nu înseamnă numai transformarea spongioasei primare în os compact primar şi, ulterior, secundar. Procesul de reorganizare, permanent de-a lungul vieţii unui individ, este mult mai complex şi poartă denumirea de remaniere osoasă.

4.3.4. REMANIEREA OSOASĂ

În tot cursul existenţei sale, ţesutul osos suferă un **proces de remaniere** care constă în reorganizarea histoarhitectonicii, printr-un echilibru dinamic menţinut între **osteoliză** şi **osteogeneză**. Remanierea osoasă asigură plasticitatea osului, histoarhitectonica sa în permanentă dinamică permiţând adaptarea la variate forţe mecanice.

Procesul de remaniere se desfăşoară permanent în mici focare, în mod asincron. Se apreciază că la un moment dat există, la nivelul întregului schelet, aproximativ un milion de focare de remaniere, fapt ce face posibilă înlocuirea unei zecimi din schelet, în decursul unui an. În procesul de remaniere se consideră valabilă, şi în prezent, secvenţa propusă de Baron în anul 1977, în care derularea evenimentelor poate fi schematizată astfel: **activare, resorbţie, inversie şi formare.**

Activarea cuprinde toate etapele care au loc din momentul apariţiei unui semnal general/local, până în momentul debutului remanierii, într-un focar dat. La fiecare 10 secunde, în scheletul uman are loc o activare. Aceasta presupune stabilirea zonei ce va fi remodelată, selectarea precursorilor osteoclastelor, diferenţierea lor şi accesul osteoclastelor diferenţiate în focarul de resorbţie. În determinarea zonei ce urmează a fi resorbită intervin factori produşi de osteocite, ajunse în finalul ciclului celular. Se consideră că astfel de factori măresc sensibilitatea osteoblastelor faţă de parathormon. Contactul dintre osteoclaste şi osteoblaste este esenţial (fig. II.4.24). Osteoclastele sunt activate prin intermediul osteoblastelor, care transmit şi coordonează semnalele hormonale şi, de asemenea, eliberează factori locali de resorbţie.

După cum am menţionat deja în prezentarea procesului de osteoliză (secţiunea 4.3.2), osteoclastele nu acţionează decât pe suprafaţă mineralizată, astfel încât este necesară degradarea osteoidului situat între celula bordantă şi suprafaţa osoasă. Această degradare se realizează sub acţiunea osteoblastelor (prin activarea colagenazei latente), iar peptidele rezultate din degradarea colagenului şi a matricei osoase (de exemplu, osteocalcina) au efect chemotactic asupra monocitelor sanguine, recrutând astfel precursorii osteoclastelor.

O altă modalitate de selecţie a precursorilor osteoclastelor implică receptorii pentru PTH ai osteoblastelor. Stimularea lor determină pătrunderea tranzitorie a unei mari cantităţi de calciu, şi, consecutiv, creşterea calciului intracelular, fapt ce conduce la eliberarea de mediatori tip PGE2. PGE2 au efect direct în selecţia preosteoclastelor, care, la rândul lor, au capacitatea de a sintetiza prostaglandine. Astfel, dacă nivelul de prostaglandine este scăzut, preosteoclastele fuzionează, formând osteoclaste active, iar dacă nivelul de prostaglandine este crescut, se realizează, prin feed-back negativ, inhibiţia secreţiei primare osteoblastice de prostaglandine şi, implicit, inhibiţia recrutării de preosteoclaste. Odată selecţionate, preosteoclastele se apropie de suprafaţa osoasă, insinuându-se printre osteoblastele, care au degradat anterior osteoidul. Osteoblastele menţin iniţial un strat subţire de citoplasmă care tapetează osul, apoi se retrag complet, permiţând accesul precursorilor osteoclastelor, care emit în vecinătatea osului specializări membranare (*eng.* coated pit) ce vor genera viitoarea margine viloasă. Formarea osteoclastelor multinucleate tipice, prin fuzionarea precursorilor, se află sub controlul 1,25-dihidroxicolecalciferolului.

Resorbţia osoasă este un fenomen mai rapid în raport cu depunerea, datele din literatură indicând că un osteoclast poate resorbi cantitatea de ţesut osos produsă de câteva zeci (10-40) de osteoblaste.

Resorbţia implică activitatea osteoclastelor sub control multifactorial, factorii stimulanţi fiind, ca şi în cazul activării, parathormonul, PGE2 şi 1,25-dihidroxicolecalciferolul. Prin intervenţia lor creşte nu numai activitatea osteoclastelor existente, dar şi numărul acestora.

Scanned with OKEN Scanner

Resorbţia are loc în două etape: demineralizarea şi, respectiv, digestia matricei osoase (detaliate în secţiunea 4.3.2).

Conform literaturii de specialitate, experimental s-a stabilit că un osteoclast se deplasează cu 10 µm/oră, perpendicular pe axul lung al fibrei de colagen. Aria de acţiune a unui osteoclast este denumită şi **con de penetrare**. Limitarea resorbţiei apare în momentul în care cavitatea are 60 µm adâncime şi este controlată prin sinteza de prostacicline de către osteoclastele funcţionale şi prin desinciţializarea lor.

Inversia urmează resorbţiei şi constă în apariţia osteoblastelor în zona erodată.

Iniţial, la nivelul cavităţii formate, sunt prezente numeroase celule mononucleate provenite din desinciţializarea sau fragmentarea osteoclastelor multinucleate, numărul de celule fiind egal cu numărul de nuclei ai osteoclastelor.

Aceste celule, deşi menţin specializările membranare şi fosfataza acidă, nu mai au capacitatea de liză osoasă, ci numai capacitate fagocitară. Ele vor elimina toate materialele rezultate în urma resorbţiei. Precursorii osteoblastelor sunt prezenţi la distanţă de suprafaţa osoasă, în spatele conului de penetrare.

Evenimentul principal al inversiei este formarea unui strat dens granulos, fără fibre de colagen, conţinând numeroase fosfoproteine, care acoperă planşeul cavităţii. Acesta se calcifică, având rol de adeziv mineralizat care va lega osul vechi de osul nou format.

Stratul se numeşte **linia cementantă/ cementară sau de inversiune**, şi va deveni linia cementară a unui nou sistem Havers.

Dispunerea precursorilor osteoblastelor pe linia cementantă este denumită **cuplaj**. Termenul desemnează fenomenele prin care osteoblastele ajung într-un anumit teritoriu, la un moment adecvat şi într-o cantitate corespunzătoare (4.000 celule/mm²).

Poziţionarea celulelor pe linia cementantă implică **trei etape:**

- inducerea diviziunii celulelor osteoprogene şi formarea osteoblastelor, prin creşterea sintezei de ADN, sub acţiunea SGF, TGF-β, BDGF, BMP, IL-1, unele somatomedine, insulină, prostaglandine, 1,25-dihidroxicolecalciferol;
- atragerea osteoblastelor, în care sunt implicaţi un factor eliberat în cursul resorbţiei, colagenul şi fibronectina;
- alinierea şi adeziunea osteoblastelor, într-un strat unic monocelular, care presupune prezenţa fibronectinei, glicozaminoglicanilor şi glicoproteinelor din linia cementară, prostaglandinelor, 1,25-dihidroxicolecalciferolului.

Există şi un mecanism inhibitor, realizat prin prostaglandine şi somatostazină, care permite controlul numărului de osteoblaste.

Formarea este reprezentată de procesul de osteogeneză prin apoziţie şi începe când, peste linia cementantă, osteoblastele încep să depună o nouă matrice organică ce se va mineraliza, rezultând astfel un **con de umplere**.

Iniţial, toate celulele au dimensiuni identice, ceea ce susţine teoria că recrutarea lor are loc o singură dată: ele sunt toate voluminoase, densitatea celulară este crescută, teritoriul de secreţie este redus, dar ritmul de depunere este înalt. Ulterior, în cursul procesului de apoziţie, osteoblastele îşi micşorează dimensiunile, se aplatizează, scade densitatea celulară şi creşte teritoriul de secreţie. Se depune osteoid, iar când grosimea acestuia ajunge la 20 µm, începe mineralizarea. Ritmul de mineralizare va depăşi ritmul de depunere al matricei organice, iar mineralizarea se prelungeşte şi după ce depunerea de matrice organică se finalizează. Unele observaţii au precizat că în spatele osteoblastelor aliniate persistă macrofage, rolul acestora fiind de a produce citokine implicate în reglarea osteogenezei. Progresiv, se depun noi lamele, cu o orientare şi histoarhitectonică adaptată noilor condiţii. În cazul osului compact, ele vor avea o dispoziţie concentrică, în jurul unui capilar. În cazul osului spongios, vor realiza un nou trabecul.

Observaţie

Tetraciclina este utilă în observarea fenomenului de remaniere, deoarece este o substanţă cu fluorescenţă naturală şi este depusă în matricea osoasă neoformată; administrată unui animal, prin examinarea ţesului osos în lumină fluorescentă, permite observarea zonelor de osteogeneză.

Scanned with OKEN Scanner

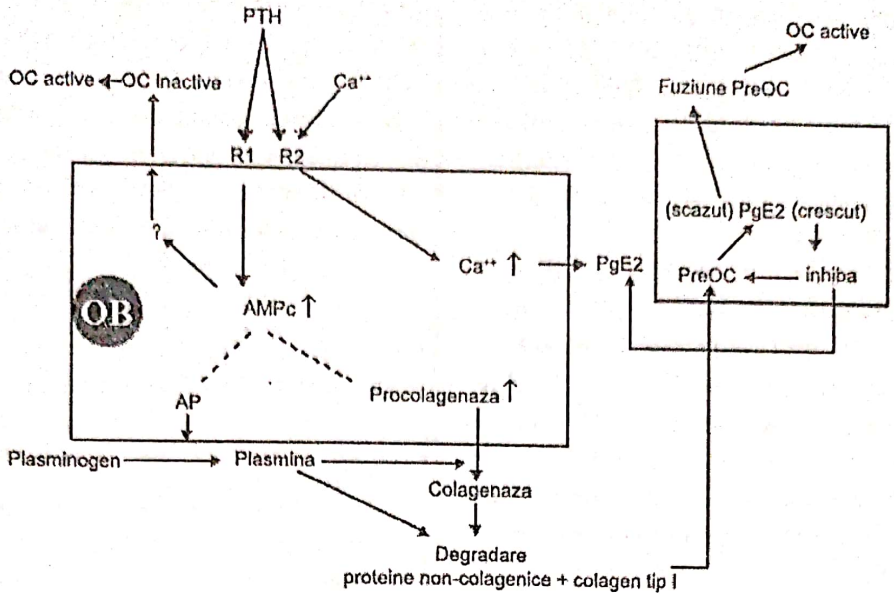


Fig. II.4.24. Interrelații osteoblast-osteoclast și intervenția multiplilor factori implicați în remanierea osoasă – schemă după (Saffar, 1986)

Factorii care intervin în reglarea apoziției, stimulând sinteza de colagen și proteine non-colagenice, sunt următorii: BDGF, unele somatomedine, IL-1, prostaglandinele.

1,25-dihidroxicolecalciferolul inhibă sinteza de colagen și fosfatază alcalină și controlează sinteza osteocalcinei.

Observație

Particularizând pentru diafiza oaselor lungi, cu organizare de tip compact, formarea de noi cavități de resorbție conduce la apariția de noi sisteme haversiene, din cele existente anterior menținându-se lamele incomplete, sub formă de sisteme interhaversiene (interstițiale).

Conform datelor din literatură, deși în secțiunile de microscopie optică nu se percep diferențe între sistemele haversiene, prin **historadiografii** se pot identifica osteoanele tinere (care, datorită mineralizării incomplete, sunt mai întunecate) și osteoanele mai vechi (care, datorită conținutului în calciu mult mai crescut, sunt mai palid colorate). Aceasta certifică faptul că depunerea lamelelor este mult mai rapidă, comparativ cu mineralizarea lor.

4.3.5. REPARAREA OSOASĂ

În timpul vieții, sub acțiunea unor factori traumatici, se pot produce soluții de continuitate sau chiar deplasări de fragmente la nivelul oaselor, rezultând fracturile. O **fractură** înseamnă discontinuități în periost și endost, leziuni importante ale matricei osoase (până la distrugerea acesteia) și afectare celulară. Fracturile pot interesa osul în totalitatea grosimii sale sau numai parțial. În aceste condiții, **repararea osoasă** are loc în condiții spontane, după un model care se desfășoară în trepte succesive.

Odată cu fractura, apar **soluții de continuitate** la nivelul vaselor situate în focarul de fractură, rezultând o hemoragie localizată, pe seama căreia se organizează o rețea de fibrină (consecința coagulării sângelui) și apare un **cheag**.

În funcție de intensitatea lezării, vascularizația poate fi afectată și la distanță, pe o arie mai largă. Consecutiv, ariile de țesut osos din imediata vecinătate a liniei de fractură sunt afectate, deoarece întreruperea vascularizației sistemelor haversiene provoacă moartea unui număr important de osteocite (care devin picnotice, se lizează și lasă lacunele goale) și demineralizarea matricei. Periostul și măduva osoasă hematogenă sunt afectate, dar nu în aceeași măsură, pentru că vascularizația mult mai

Scanned with OKEN Scanner

bogată de la acest nivel poate suplini aportul sanguin în teritoriile afectate. **Cheagul** format aici este populat cu celule osteogenice (provenite din periost şi endost, precum şi din transformarea celulelor multipotente din măduvă) care vor edifica, în cel mult o săptămână, trabecule osoase, rezultând un calus intern.

La nivelul focarului de fractură, în cheagul existent, prin intervenţia unor factori de tipul angiogeninei, FGF, TGF-α, TGF-β, se iniţiază un proces de angiogeneză. Concomitent, celulele osteogenice din periostul adiacent proliferează şi se diferenţiază, modalitatea de realizare a acestor procese fiind dependentă de localizarea lor în grosimea stratului intern al periostului, precum şi de acţiunea BMP. În zona cea mai profundă (înspre os), celulele se multiplică şi se diferenţiază osteoblaste care vor sintetiza os nou, sub forma unui **inel** cementat de osul lezat. Totuşi, proliferarea este atât de importantă, încât capilarele existente nu reuşesc să asigure nivelul de oxigen necesar. Astfel, celulele situate în miezul proliferării, datorită aportului redus de oxigen, se înscriu pe linia condrogenică de diferenţiere, rezultând condroblaste ce depun cartilagiu, la exteriorul inelului deja format. În zona cea mai externă (înspre stratul fibro-vascular al periostului), datorită proximităţii capilarelor, celulele menţin direcţia de diferenţiere osteogenică.

Astfel, inelul format la nivel periostic este constituit din **trei zone** adiacente care se interpătrund: **o zonă internă** de os nou, cementat la os lezat, **o zonă mijlocie** de cartilagiu şi **o zonă externă**, cu potenţial osteogenic proliferativ. Un astfel de inel se structurează la fiecare din extremităţile fracturate. Ulterior, aceste inele se vor unifica, rezultând **calusul extern**, denumit şi **calus fibrocartilaginos**. Dezvoltarea lui se datorează în special zonei externe; într-un grad redus intervine însă şi cartilagiul din zona mijlocie, prin creştere interstiţială.

La nivelul calusului extern, în zona mijlocie cartilaginoasă şi în zona internă de os nou vor avea loc transformări, sub acţiunea unor factori de creştere (de exemplu, FGF, EGF, PDGF, TGF-β, IGF-1, IGF-2) sintetizaţi de osteoblaste. Zona cartilaginoasă suferă un proces de **osificare encondrală** şi este transformată în os spongios. Acest os spongios primar realizează conexiunea între fragmentele de os vechi lezate, ca urmare a fracturii. În zona internă debutează o **osificare intramembranoasă**, cu formare de trabecule care aderă strâns la osul lezat. Dacă iniţial osul lezat persistă, în scurt timp el va fi însă resorbit şi înlocuit cu os nou, primar, de tip spongios. Astfel, teritoriul lezat prezintă un **calus osos** care înconjură şi cuprinde os spongios. Conform derulării standard a procesului de osificare, osul primar va fi înlocuit cu os secundar de tip compact, concomitent cu resorbirea calusului.

Observaţie
Procesul de reparare este favorizat de existenţa, la cât mai mică distanţă între fragmentele osoase, a matricei extracelulare. O distanţă importantă, în cazul unor fracturi mari cu deplasare, sau prezenţa unui proces inflamator în focar, întârzie sau împiedică repararea. În cazuri de pierderi mari de ţesut osos (prin extirparea unei tumori osoase), se impune aplicarea de grefon osos. Cele mai bune rezultate se obţin prin autografă (fragment recoltat de la acelaşi individ).
Un rol aparte în reparare şi remaniere revine forţelor mecanice plasate asupra osului, pentru ca, în final, osul fracturat să recapete forma şi rezistenţa anterioară.
Conform literaturii de specialitate, trebuie subliniat faptul că repararea implică în paralel **trei evenimente: formare de cartilagiu, osificare intramembranoasă şi encondrală.**

Observaţie
Osificarea ectopică reprezintă apariţia de ţesut osos în localizări extrascheletale cum ar fi: pereţi arteriali, bazinet renal, ţesut muscular striat, tendoane.
În condiţii experimentale, astfel de osificări s-au putut obţine prin **implant de matrice osoasă demineralizată.** De regulă, după implant s-a constatat apariţia de ţesut cartilaginos hialin, înlocuit ulterior prin ţesut osos. Experimente similare au putut fi realizate prin injectare de BMP, astfel

Scanned with OKEN Scanner

încât în prezent se consideră că BMP este factorul inductor, potenţat ulterior de unii factori de creştere, cum ar fi TGF-β.

TGF-β, cu acţiune autocrină, de creştere asupra ţesutului osos, este prezent în ţesutul osos, cartilaginos şi în plachetele sanguine şi are efect mitogen asupra fibroblastelor; imunohistochimic s-a evidenţiat faptul că TGF-β este sintetizat sub formă inactivă în osteoblaste, celule care produc în acelaşi timp şi receptori pentru TGF-β (vezi subsecţiunea 4.2.2.3).

În traumatisme ale ţesuturilor moi, TGF-β de origine plachetară poate să intervină în procesele de reparare, dar şi de apariţie a osificării ectopice.

4.4. HISTOFIZIOLOGIA ŢESUTULUI OSOS

Ţesutul osos are **rol de suport, susţinere şi protecţie**, fiind direct implicat în formarea articulaţiilor şi în funcţionalitatea sistemului locomotor. În plus, el reprezintă principalul **rezervor de calciu şi fosfat**, de importanţă deosebită, în vederea menţinerii homeostaziei acestor elemente.

Calciul reprezintă un element esenţial multifuncţional: asigură coeziunea intercelulară şi permeabilitatea membranelor celulare; are rol decisiv în procesele de contracţie musculară şi în activarea multor sisteme enzimatice. În condiţii fiziologice, organismul menţine o concentraţie sanguină constantă de calciu, situată între 9-11 mg/100 ml.

În ţesutul osos, calciul există predominant sub formă de cristale de fosfat tricalcic; într-o mică proporţie (aproximativ 1%), el se localizează sub formă ionică labilă la suprafaţa cristalelor, ca un strat ionizat hidratat ce permite o uşoară mobilizare a ionilor de calciu şi fosfat – această formă caracterizează prezenţa calciului în structurile osoase nou formate în cursul proceselor de remaniere.

Micile variaţii în homeostazia calciului pot fi compensate printr-un mecanism de osteoliză osteocitică (cu directa contribuţie a osteocitelor); există însă în prezent şi ideea că osteocitele nu au nici un rol şi că mobilizarea se realizează prin simpla difuziune între fluidul tisular şi pelicula de strat ionizat hidratat de pe suprafaţa cristalelor. În cazul unor dezechilibre importante, refacerea homeostaziei se realizează prin stimularea resorbţiei osoase cu ajutorul osteoclastelor, printr-un mecanism de osteoliză osteoclastică.

Celulele principale ale glandei paratiroide sunt stimulate de scăderea nivelului de calciu, eliberând în consecinţă **hormon paratiroidian**. Acesta acţionează în principal asupra osteoblastelor, inhibând formarea de matrice şi stimulând sinteza unui factor stimulant al osteoclastelor (care, prin activare, lizează osul, eliberând ioni de calciu). De asemenea, parathormonul stimulează producerea de 1,25-dihidroxicolecalciferol, care creşte absorbţia intestinală a calciului, stimulează reabsorbţia calciului şi scade reabsorbţia fosfatului în tubii renali proximali.

Calcitonina, hormon produs în celulele C din tiroidă, acţionează antagonist. Acest hormon prezintă receptori pe osteoclaste.

Creşterea calciului plasmatic stimulează eliberarea de calcitonină care, la rândul ei, activează receptorii specifici de pe osteoclaste, inhibând resorbţia osoasă. Efectele calcitoninei asupra proceselor de osteogeneză nu sunt concludente.

În menţinerea homeostaziei calciului, ca şi în procesele de creştere şi remaniere, intervin şi alţi hormoni.

Hormonul somatotrop, produs de hipofiza anterioară, acţionează în special asupra creşterii oaselor. Acţiunea se realizează prin intermediul somatomedinelor (IGF-1 şi 2), care au drept ţintă, în special, cartilagiul de creştere.

Deficitul de somatotrop la copil generează nanism hipofizar (cu păstrarea proporţiilor segmentelor corpului şi fără afectare a dezvoltării psihice).

Excesul acestui hormon în perioada copilăriei determină apariţia gigantismului.

La adult, excesul de somatotrop determină acromegalia, caracterizată prin dezvoltarea exagerată a unor oase (membre, faţă), datorită unui dezechilibru între osteogeneză şi osteoliză, cu predominanţa celei dintâi.

Scanned with OKEN Scanner

Hormonii gonadali prezintă o influenţă asupra ţesutului osos, care se manifestă după pubertate (perioadă în care gonadele devin funcţionale şi active). Astfel se explică osificarea precoce la nivelul cartilagiilor de creştere, urmată de încetarea creşterii în înălţime, în cazuri de pubertate precoce; tipul eunucoid (lungime exagerată a membrelor) apare în cazuri de castrare precoce sau hipoplazie testiculară. Rolul estrogenilor apare mai evident datorită instalării osteoporozei, odată cu scăderea producerii acestora după instalarea climaxului.

Osteoporoza reprezintă o pierdere progresivă de masă osoasă (scăderea cantităţii matricei organice şi anorganice, cu diminuarea numărului de trabecule osoase şi a grosimii osului compact). Mecanismul are la bază cuplarea estrogenilor cu receptorii specifici de pe suprafaţa osteoblastelor, care determină activarea celulelor şi sinteza de matrice osoasă.

Printr-o scădere a estrogenilor, aceste evenimente nu mai au loc, activitatea osteoclastică depăşeşte formarea şi depunerea de os, iar masa osoasă se reduce progresiv, conducând la o predispoziţie pentru fracturi. Administrarea de estrogeni în preclimax şi climax permite evitarea instalării osteoporozei.

Observaţie
Există dovezi experimentale care susţin rolul **estrogenilor** în producerea osteoporozei. Astfel, pe culturi *in vitro* s-a remarcat că 17-β-estradiolul stimulează producerea de colagen de tip I.
Pe de altă parte, deoarece concentraţia de BMP scade progresiv în ţesutul osos la ambele sexe, după vârsta de 40-45 ani, se consideră că osteoporoza este determinată multifactorial, şi nu numai hormonal.

Dezvoltarea şi menţinerea integrităţii ţesutului osos este influenţată şi de factori exogeni, în special de natură alimentară. Deficitul de calciu şi fosfaţi determină o mineralizate incompletă a matricei (care se produce în cantităţi fiziologice), şi, consecutiv, un risc crescut de fractură.

Vitamina D reprezintă un alt factor esenţial. Aceasta poate să provină din sursă exogenă sau endogenă. Vitamina D endogenă se produce în piele, din precursori ai colesterolului, sub acţiunea radiaţiilor ultraviolete.

La copil, deficitul în vitamină D determină rahitismul, boală caracterizată prin perturbarea osificării la nivelul cartilagiilor de creştere. În aceste zone, microscopic, se observă un amestec de ţesut cartilaginos nemineralizat şi matrice osoasă hipomineralizată; apar astfel deformaţii scheletale, în principal, în zonele care trebuie să susţină greutatea corporală.

La adult, rahitismul este denumit osteomalacie şi implică existenţa unei cantităţi mai mari de osteoid nemineralizat. Dintre metaboliţii vitaminei D endogene, un rol important se acordă 1,25-dihidroxicolecalciferolului. Acest metabolit acţionează la nivelul mucoasei intestinale, prin intervenţia în sinteza unei proteine transportoare de calciu. La nivelul ţesutului osos, acţionează asupra receptorilor de pe osteoblaste (împreună cu parathormonul, stimulând intervenţia osteoblastelor în osteoliză). Au mai fost descrişi receptori pentru acest metabolit pe celulele C din tiroidă, celulele principale din paratiroidă, fibra musculară netedă şi cardiacă, celulele β din insulele Langerhans.

Vitamina C este implicată în sinteza colagenului, şi, implicit, în edificarea ţesutului osos. Hipovitaminoza C conduce la apariţia scorbutului, manifestat prin tulburări în producerea şi dezvoltarea ţesutului osos, precum şi fragilitatea acestuia. De asemenea, procesul de vindecare are loc mai lent.

Vitamina A influenţează, de asemenea, dezvoltarea ţesutului osos, menţinând un echilibru între activitatea desfăşurată de osteoclaste şi osteoblaste.

Astfel, hipovitaminoza A conduce la dezechilibre în elaborarea osului, şi, consecutiv, la o formare incorectă de os – de exemplu, în cazuri severe, are loc o încetinire a creşterii craniene şi a dezvoltării coloanei vertebrale, cu efecte negative asupra dezvoltării sistemului nervos central.

În cazuri de hipervitaminoză A, apar modificări la nivelul cartilagiilor de creştere (erodarea coloanelor de cartilagiu, fără maturarea şi hipertrofia condrocitelor), rezultatul fiind încetarea prematură a creşterii oaselor lungi.

Scanned with OKEN Scanner

4.5. ARTICULAŢIILE

Piesele osoase ale scheletului sunt conectate între ele prin **articulaţii**. După structura şi funcţionalitatea lor, deosebim:

- **sinartroze**, joncţiuni osoase imobile sau cu foarte mică mobilitate; în cadrul acestei categorii există trei subtipuri: (*i*) **sinostoze**, dacă joncţiunea se realizează prin ţesut osos (localizare în oasele craniului la adult), (*ii*) **sindesmoze**, dacă joncţiunea se realizează prin ţesut conjunctiv dens (localizare în simfiza pubiană) şi (*iii*) **sincondroze**, dacă joncţiunea se realizează prin ţesut cartilaginos (localizare în articulaţia dintre prima coastă şi stern);
- **diartroze**, joncţiuni osoase mobile, în care extremităţile osoase se mişcă (prin alunecare) una pe cealaltă.

În **diartroze**, mişcarea este posibilă deoarece suprafeţele osoase în contact sunt acoperite cu o lamă de ţesut cartilaginos hialin, lipsită de periost (cartilagiu articular). Condroplastele sunt de formă alungită, orientate paralel cu suprafaţa cartilagiului articular, şi conţin de regulă un condrocit. Spre profunzime condroplastele devin ovoidale, menţinând aceeaşi orientare; ele conţin serii izogene reduse.

Diartroza (fig. II.4.25) este închisă complet în **capsula articulară**, alcătuită dintr-un strat extern şi un strat intern.

Stratul extern constă în ţesut conjunctiv dens, semiordonat, care se continuă în mod direct cu periostul fibros al oaselor. Stratul intern este reprezentat de **membrana sinovială**, alcătuită dintr-un ţesut conjunctiv de aproximativ 25 μm grosime, cu o organizare particulară.

În raport cu cavitatea articulară, membrana sinovială prezintă şi ea două straturi: extern şi intern. Stratul intern, numit şi intimă, este un strat de celule aplatizate (1-4 rânduri), asemănătoare în aranjamentul lor cu un strat endotelial. S-a demonstrat însă, în special prin microscopie electronică, că aceste celule nu prezintă citoschelet caracteristic epiteliului, nu sunt conectate prin joncţiuni intercelulare şi nu sunt situate pe o membrană bazală; ele sunt incluse într-o matrice intercelulară amorfă.

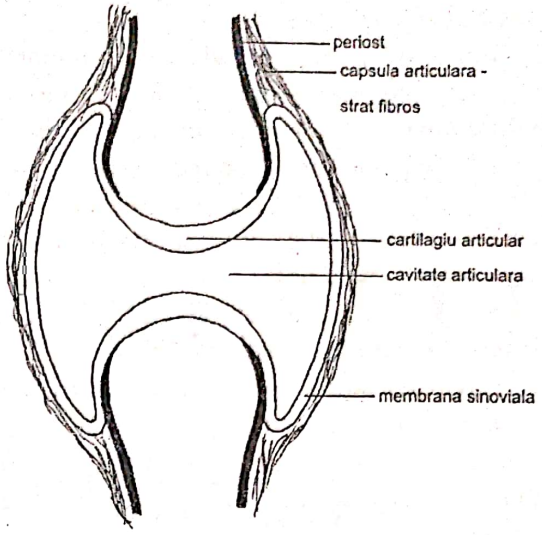


Fig. II.4.25. Diartroză – structură generală – schemă după (Gartner, Hiatt, 1997)

Prin imunocitochimie s-a demonstrat că acest strat este format din **două tipuri celulare**:

- **celule A**, predominante, de **tip macrofagic**, dintre care unele cu evidente proprietăţi fagocitare (elimină detritusurile din spaţiul articular), altele care exprimă în număr mare antigene HLA de clasă II; în microscopia electronică prezintă expansiuni (filopode) şi invaginaţii ale membranei celulare, un aparat Golgi bine dezvoltat, mulţi lizozomi şi RER redus, mitocondrii numeroase, vezicule de pinocitoză;
- **celule B**, minoritare, de **tip fibroblastic**, care în microscopia electronică prezintă RER bine dezvoltat; au capacitatea de a sintetiza colagen, proteoglicani, glicozaminoglicani (în principal acid hialuronic), glicoproteine (cantităţi mari de lubricină), molecule de adeziune intercelulară, fiind probabil responsabile de elaborarea fluidului sinovial.

Stratul extern (subintima) este în esenţă un ţesut conjunctiv lax, cu o matrice amorfă în care sunt prezente fibroblaste dispersate, puţine macrofage şi mastocite. La acest nivel, există şi o componentă fibrilară de tip elastic care menţine destinsă membrana, împiedicând plisarea. Este foarte bine vascularizat printr-o reţea extinsă de capilare (de tip continuu, fenestrat şi discontinuu).

Scanned with OKEN Scanner

Elementele vasculare pot avea o dispoziţie adiacentă celulelor sinoviale.

Într-o articulaţie, sinoviala poate prezenta, în anumite zone, expansiuni sau pliuri ce formează **vilii sinoviali**. Unele pliuri au un miez de ţesut conjunctiv peste care sunt dispuse celule sinoviale, altele pot conţine şi adipocite, iar altele sunt exclusiv celulare (celule sinoviale aşezate în grupuri compacte) şi avasculare. Uneori, stratul extern celular poate lipsi complet, iar ţesutul conjunctiv vine în contact direct cu spaţiul articular.

Cavitatea articulară conţine un material fluid, **lichidul sinovial**, care reprezintă de fapt un transudat similar lichidului interstiţial, dar are în plus o cantitate de proteoglicani agregaţi formaţi pe seama acidului hialuronic, glicoproteinelor (lubricina) şi proteoglicanilor sulfataţi. Uneori pot fi prezente celule de tip monocit, limfocit, celule sinoviale şi, foarte rar, polimorfonucleare; numărul acestora creşte în condiţii patologice. Are proprietăţi de vâscozitate, elasticitate şi plasticitate, realizând un mediu lichid care "scaldă" suprafeţele articulare şi le lubrefiază, pentru a reduce mişcările erozive şi a creşte eficienţa. Prin lichidul sinovial se asigură transportul de substanţe nutritive şi oxigen către condrocitele cartilagiului articular.

La persoanele în vârstă, pliurile sinoviale se fibrozează şi se dezvoltă o membrană bazală groasă, între celulele sinoviale de tapetare şi ţesutul conjunctiv subjacent. Pereţii vaselor sanguine se îngroaşă. Aceste modificări determină scăderea producţiei de lichid sinovial, consecutiv diminuându-se lubrefierea celor două compartimente ale cavităţii articulare.

Lichidul sinovial este produs în mod continuu şi eliminat în special pe calea limfaticelor prezente în capsula sinovială, datorită modificărilor presiunii intraarticulare, în timpul mobilizării ei.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL III

ȚESUTUL MUSCULAR

1. ȚESUTUL MUSCULAR STRIAT SCHELETIC 122

1.1. ELEMENTE DE HISTOGENEZĂ 122

1.2. CELULA MUSCULARĂ STRIATĂ SCHELETICĂ 123

1.2.1. MICROSCOPIE OPTICĂ 123

1.2.2. ULTRASTRUCTURĂ ŞI ORGANIZARE MOLECULARĂ 124

1.2.2.1. Filamentele groase 124

1.2.2.2. Filamentele subțiri 126

1.2.2.3. Citoscheletul 127

1.2.2.4. Reticulul sarcoplasmatic şi tubii T 128

1.2.2.5. Alte componente 130

1.2.3. CELULA SATELIT 130

1.3. CONTRACȚIA CELULEI MUSCULARE STRIATE SCHELETICE 131

1.4. HETEROGENITATEA CELULEI MUSCULARE STRIATE SCHELETICE 132

1.5. INERVAȚIA ȚESUTULUI MUSCULAR STRIAT SCHELETIC 133

1.5.1. INERVAȚIA MOTORIE 133

1.5.2. INERVAȚIA SENZITIVĂ 135

1.6. JONCȚIUNEA MUŞCHI-TENDON (MIOTENDINOASĂ) 137

2. ȚESUTUL MUSCULAR STRIAT CARDIAC 137

2.1. CELULA MUSCULARĂ STRIATĂ CARDIACĂ 138

2.1.1. MICROSCOPIE OPTICĂ 139

2.1.2. ULTRASTRUCTURĂ ŞI ORGANIZARE MOLECULARĂ 139

Scanned with OKEN Scanner

2.2. CELULA MIOENDOCRINĂ 143

2.3. SISTEMUL CARDIAC DE CONDUCERE 143

2.4. INERVAȚIA ȚESUTULUI MUSCULAR STRIAT CARDIAC 144

3. ȚESUTUL MUSCULAR NETED 144

3.1. CELULA MUSCULARĂ NETEDĂ 145

3.1.1. MICROSCOPIE OPTICĂ 145

3.1.2. ULTRASTRUCTURĂ ŞI ORGANIZARE MOLECULARĂ 145

3.2. CONTRACȚIA CELULEI MUSCULARE NETEDE 148

3.3. INERVAȚIA ȚESUTULUI MUSCULAR NETED 148

3.4. ALTE ELEMENTE CONTRACTILE 149

Scanned with OKEN Scanner

Ţesutul muscular este format din celule numite şi **miocite** sau **fibre musculare**; denumirea – improprie – de fibră are la bază forma lor, mai mult sau mai puţin alungită.

Celulele ţesutului muscular prezintă o dezvoltare maximă a proprietăţii de **contractilitate** care, manifestată în diferite grade, există în aproape toate celulele organismului. Contractilitatea se datorează capacităţii de a transforma energia chimică în energie mecanică, prin prezenţa în special a două molecule proteice, numite şi molecule contractile: **actina** şi **miozina**. În ţesutul muscular aceste molecule prezintă o organizare particulară, formând **filamente subţiri** (în principal, actină, la care se adaugă **troponină**, **tropomiozină**) şi **filamente groase** (în exclusivitate miozină), cu o dispoziţie caracteristică.

În activitatea contractilă, miozina este componenta activă, determinând alunecarea filamentelor de actină de-a lungul celor de miozină. Rolul de carburant (sursă energetică) pentru realizarea acestei alunecări îl reprezintă ATP-ul.

Pe baza structurii, a ultrastructurii şi a organizării moleculare, precum şi pe baza unor caracteristici funcţionale sunt descrise **trei tipuri** de **celule musculare** care, prin gruparea lor, alcătuiesc **trei varietăţi de ţesut muscular**:

- **ţesutul muscular striat scheletic**, care alcătuieşte masa musculară ataşată scheletului; asigură mişcări voluntare la nivelul scheletului axial şi al membrelor, precum şi menţinerea posturii şi poziţiei corpului; inervaţia este asigurată de sistemul nervos somatic;
- **ţesutul muscular striat cardiac**, care intră în structura miocardului (tunica medie a inimii) şi în venele mari care ajung în cord; realizează contracţii involuntare, printr-un sistem intrinsec, generator de contracţii ritmice; este inervat de sistemul nervos autonom;
- **ţesutul muscular neted**, prezent în structura unor organe interne (cavitare sau tubulare) şi a sistemului circulator; realizează contracţii involuntare, fiind inervat de sistemul nervos autonom.

În organizarea generală a ţesutului muscular, grupele de celule se întâlnesc frecvent în asociaţie cu un ţesut conjunctiv bine vascularizat şi inervat. Ancorarea ţesutului muscular pe structurile asupra cărora se va exercita contracţia se realizează, de asemenea, prin intermediul ţesutului conjunctiv.

Histogenetic, ţesutul muscular are origine **mezodermică**, tipul striat scheletic derivând din mezodermul paraxial, tipul striat cardiac, din mezodermul splanhnic care înconjoară tubul cardiac primitiv, iar tipul neted, din mezodermul splanhnic, adiacent intestinului primitiv.

Observaţie
În afara ţesutului muscular, în alte tipuri celulare, se găsesc molecule de tip actinic şi miozinic (de exemplu, **kinezina** şi **dineina**) care, împreună cu moleculele de **tubulină**, intervin în realizarea mişcărilor celulare, intracelulare, în exocitoză sau în funcţionalitatea unor structuri celulare (flagelul, cilul mobil).

Observaţie
Termenul de striat se datorează prezenţei, de-a lungul celulelor musculare scheletice şi cardiace, a unui **aranjament repetitiv ordonat** al filamentelor subţiri şi groase, constând într-o alternanţă de benzi clare şi benzi întunecate, ce traversează grosimea fibrelor la acelaşi nivel. Lipsa acestui aranjament determină termenul de celulă musculară netedă.

Observaţie
Deoarece ţesutul muscular formează masa cărnoasă a corpului, s-a preluat din limba greacă corespondentul sarcos (carne), utilizându-se prefixul **sarco** pentru unele elemente din structura celulei – de exemplu, sarcolemă, sarcoplasmă, reticul sarcoplasmatic etc.
Această terminologie este utilizată în special pentru muşchiul striat scheletic şi cardiac.

Scanned with OKEN Scanner

1. ŢESUTUL MUSCULAR STRIAT SCHELETIC

Ţesutul muscular striat scheletic este alcătuit din **celule musculare multinucleate**, de formă cilindrică, foarte alungite (până la 25-30 cm), cu un diametru de 10-100 µm (fig. III.1.1, fig. III.1.2).

Observaţie
În afara localizării scheletice, ţesutul muscular striat este prezent la nivelul tubului digestiv (în cavitatea orală, obraji, faringe, jumătatea superioară a esofagului, sfincterul anal extern), formează musculatura laringelui, a sfincterului uretral extern, muşchii din urechea medie şi muşchii extrinseci ai globului ocular.
În cadrul sistemului digestiv şi respirator, contribuie la realizarea procesului de vorbire, deglutiţie şi, respectiv, respiraţie. Ansamblul acestor grupe musculare este considerat, după unele şcoli de histologie, ţesut muscular striat **visceral**. Din punct de vedere morfologic, are aceeaşi structură cu cea a muşchiului scheletic.

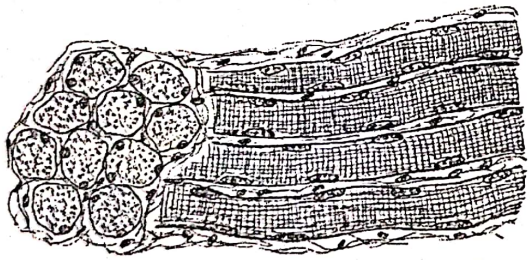


Fig. III.1.1. Ţesut muscular striat scheletic – secţiune longitudinală şi transversală – schemă în MO

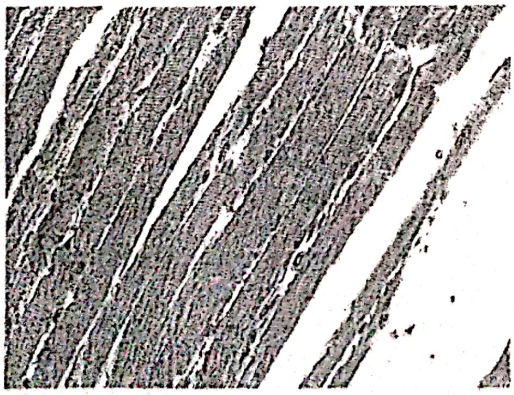


Fig. III.1.2. Ţesut muscular striat scheletic – secţiune longitudinală (HE, x 200)

Macroscopic, culoarea roşie specifică este datorată vascularizaţiei bogate, precum şi conţinutului intracelular de **mioglobină**, o proteină asemănătoare hemoglobinei, cu rol în transportul oxigenului – sursă pentru reacţiile metabolice din celulele musculare.

Celulele musculare scheletice sunt organizate paralel între ele, formând **grupe** sau **fascicule** care, împreună, alcătuiesc un muşchi. Uneori lungimea muşchiului este echivalentă cu lungimea celulelor musculare, alteori ea rezultă din conectarea extremităţilor celulelor musculare, prin benzi transversale de ţesut conjunctiv. Muşchiul este tapetat la periferia sa de un ţesut conjunctiv dens semiordonat, denumit **epimisium**; acesta este perforat de elementele vasculare şi nervoase care pătrund în interiorul muşchiului. În interiorul muşchiului, fiecare fascicul în parte este învelit într-un ţesut conjunctiv mai lax denumit **perimisium**, prin intermediul căruia se realizează dispersia, prin ramificare, a vaselor şi a nervilor. Fiecare fibră musculară în parte este înconjurată de o fină peliculă de ţesut conjunctiv lax – **endomisium**, care conţine fibre reticulare, un număr mare de capilare cu traiect sinuos (adaptabil scurtării şi lungirii fibrelor musculare) şi terminaţii nervoase fine. Prezenţa acestei componente conjunctive asigură atât coeziunea între fibre şi fascicule în cadrul unui muşchi, realizând transmiterea forţelor, cât şi un grad independent de mişcare a celulelor, respectiv fasciculelor.

1.1. ELEMENTE DE HISTOGENEZĂ

Fibrele musculare scheletice îşi au originea în **mezodermul somatic**, organizat sub formă de miotomi, în care există o populaţie celulară autoreproductibilă şi multipotentă – **celulele stem miogenice**. Din acestea rezultă celule fuziforme mononucleate, denumite **mioblaste** iniţiale (primare), care migrează în diferite zone ale embrionului, în general în vecinătatea pieselor viitorului schelet. După migrare are loc o succesiune de mitoze, formându-se grupe de mioblaste în interiorul cărora începe sinteza proteinelor contractile (întâi actina şi apoi miozina), prin polimerizarea cărora se vor forma

Scanned with OKEN Scanner

miofilamente, grupate iniţial la periferia celulei. Începerea sintezei este însoţită de sistarea mitozelor. Mioblastele fuzionează aproape simultan (proces de sinciţializare), generând structuri celulare cilindrice tot mai lungi, care prezintă la periferie sarcolema (membrana celulară), în interior sarcoplasma, miofilamentele organizate sub formă de miofibrile se găsesc la periferie, iar nucleii formează un şirag în axul central al celulei. O astfel de celulă a fost denumită **miotubul** sau **miotub primar**, termen inadecvat deoarece nu prezintă un lumen central. . Prin continuarea producerii de actină şi miozină numărul miofibrilelor creşte progresiv, ele încep să ocupe zona centrală şi împing la periferie, imediat sub sarcolemă, nucleii care devin aplatizaţi. În acest moment miotubulul s-a transformat în fibră musculară adultă sau **miocit**.

Un rol deosebit de important îl joacă, în ontogeneză, **terminaţiile nervoase motorii**. Astfel, în zona inervată a muşchiului în dezvoltare apar ulterior celule similare mioblastelor iniţiale, denumite mioblaste tardive (secundare). Prin fuzionarea, de data aceasta secvenţială, a acestora, se formează miotubi secundari, în contact direct cu terminaţiile nervoase. Mioblastele tardive continuă să se asocieze aleator pe lungimea miotubilor secundari deja constituiţi. Miotubii secundari au, comparativ cu cei primari, un diametru mai mic, nuclei spaţiaţi mai larg şi un număr mai mare de miofilamente.

1.2. CELULA MUSCULARĂ STRIATĂ SCHELETICĂ

Celula musculară striată are o formă cilindrică (cu capetele uşor rotunjite) în secţiune longitudinală şi poligonală în secţiune transversală.

1.2.1. MICROSCOPIE OPTICĂ

În microscopia optică, celula prezintă o citoplasmă acidofilă şi este multinucleată, cu 20-40 nuclei/cm lungime, situaţi periferic, la intervale regulate, alungiţi, lenticulari, intens bazofili.

La periferie, peste membrana plasmatică (sarcolema) se găseşte un strat suplimentar, de tipul unei **membrane bazale** (denumită şi lamina externă), înconjurat de fibre reticulare (lamina reticulară); între cele două membrane se găsesc dispuse aplatizat **celulele satelit** (care vor fi prezentate în secţiunea 1.2.3).

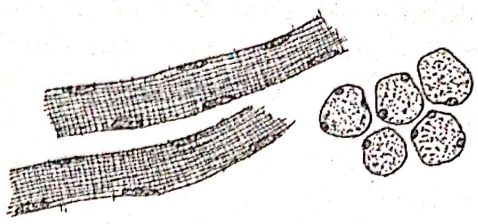


Fig. III.1.3. Celule musculare striate scheletice – secţiune longitudinală şi transversală – schemă în MO

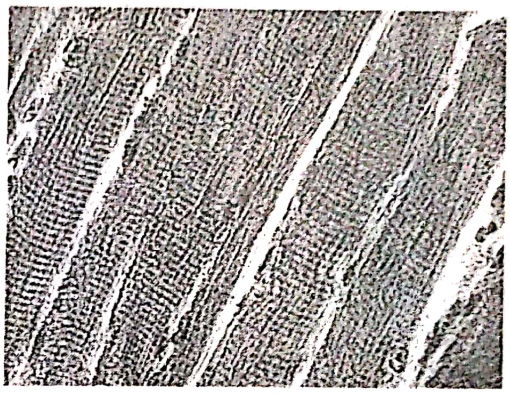


Fig. III.1.4. Celule musculare striate scheletice – secţiune longitudinală (HE, x 400)

În secţiune longitudinală (fig. III.1.3, fig. III.1.4) caracteristica principală a celulei musculare striate constă în aspectul de **dublă striaţie** (longitudinală şi transversală) a citoplasmei, conferit de prezenţa **miofibrilelor** (în număr de câteva mii), elemente implicate în realizarea **contracţiei**. Miofibrilele sunt structuri cilindrice (diametru de 1-2 µm) care se întind pe toată lungimea celulei într-un aranjament ordonat, paralele între ele, motiv pentru care sunt vizibile la microscopul optic sub formă de striaţii longitudinale foarte discrete. Fiecare miofibrilă prezintă o succesiune alternantă de **benzi clare** şi **benzi întunecate**, situate la acelaşi nivel de-a lungul tuturor miofibrilelor; aceasta explică striaţiile transversale ale fibrei musculare scheletice.

Pe preparate bine executate, s-a stabilit că **benzile întunecate**, numite şi **discuri A** (anizotrope, birefringente în lumină polarizată) au o lungime de 1,5 µm iar **benzile clare**, denumite **discuri I** (izotrope, monorefringente în lumină polarizată) măsoară 0,8 µm, devenind şi mai scurte în contracţie.

Scanned with OKEN Scanner

Treimea mijlocie a discului A este mai puţin întunecată şi mai puţin electron-densă, formând **zona H.** În mijlocul zonei H se observă o linie fină mai întunecată, numită **linia M.** În mijlocul discului I se găseşte o linie îngustă care apare evident întunecată – **linia Z.** De-a lungul unei miofibrile, liniile Z se succed la intervale de 2-3 µm unele de altele. Teritoriul cuprins între două linii Z reprezintă unitatea morfo-funcţională a celulei musculare striate şi este denumit **sarcomer** (fig. III.1.5); acesta cuprinde un disc A în totalitatea lui, având de o parte şi de cealaltă câte un hemidisc I. Astfel, miofibrila poate fi definită ca o succesiune de sarcomere.

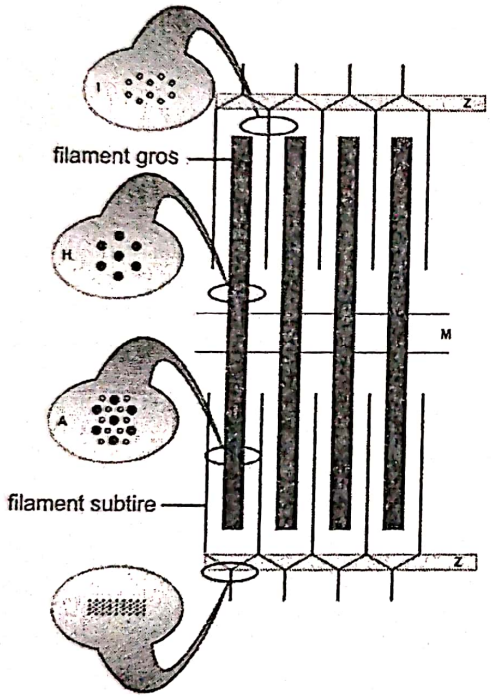


Fig. III.1.5. Organizarea sarcomerului – schemă după (Ross, Kaye, Pawlina, 2003)

Fig. III.1.6. Celule musculare striate scheletice – secţiune transversală (HE, x 400)

În secţiune transversală (fig. III.1.3, fig. III.1.6), celulele musculare striate scheletice apar bine individualizate şi uşor de recunoscut prin poziţia periferică a nucleilor. Miofibrilele ocupă majoritatea suprafeţei de secţiune şi apar ca structuri punctiforme, grupate în mici arii dispersate în masa de sarcoplasmă, arii denumite **câmpurile lui Cohnheim**.

Aceste grupări de miofibrile nu au fost confirmate prin examinarea secţiunilor transversale în microscopia electronică, ele fiind considerate în prezent ca un artefact de tehnică, pe preparatele de rutină.

1.2.2. ULTRASTRUCTURĂ ŞI ORGANIZARE MOLECULARĂ

Din punct de vedere al microscopiei electronice (fig. III.1.7), miofibrilele au în alcătuirea lor ca unităţi ultrastructurale, **miofilamente contractile**, în care constituentele principale sunt **actina** şi **miozina**. Actina este principalul component al filamentelor subţiri, iar miozina, al filamentelor groase. Pe lângă acestea, se găsesc **filamente** necontractile **de tip intermediar**, care alcătuiesc citoscheletul, conferind miofibrilelor rezistenţă la întindere şi la menţinerea organizării lor.

Caracterul striat al miofibrilelor, prezentat anterior ca fiind evident în microscopia optică, este rezultatul organizării particulare a miofilamentelor: în axul lung al miofibrilelor, cu un paralelism foarte exact.

1.2.2.1. FILAMENTELE GROASE

Filamentele groase au o lungime de 1,5 µm, un diametru de 15 nm şi ocupă partea mijlocie a sarcomerului – corespunzătoare discului A (fig. III.1.5).

Fiecare filament gros este alcătuit din circa 350 molecule de **miozină**, proteină de 510 kDa, de aspect fibros, cu o lungime de aproximativ 150-300 nm şi diametru de 2-3 nm.

Molecula de miozină (fig. III.1.8) este alcătuită din **două lanţuri polipeptidice grele** (greutate moleculară 222 kDa fiecare) organizate helicoidal şi din **patru lanţuri uşoare** (două cu greutate moleculară 18 kDa şi, respectiv, două de 22 kDa), organizate în două perechi.

Scanned with OKEN Scanner

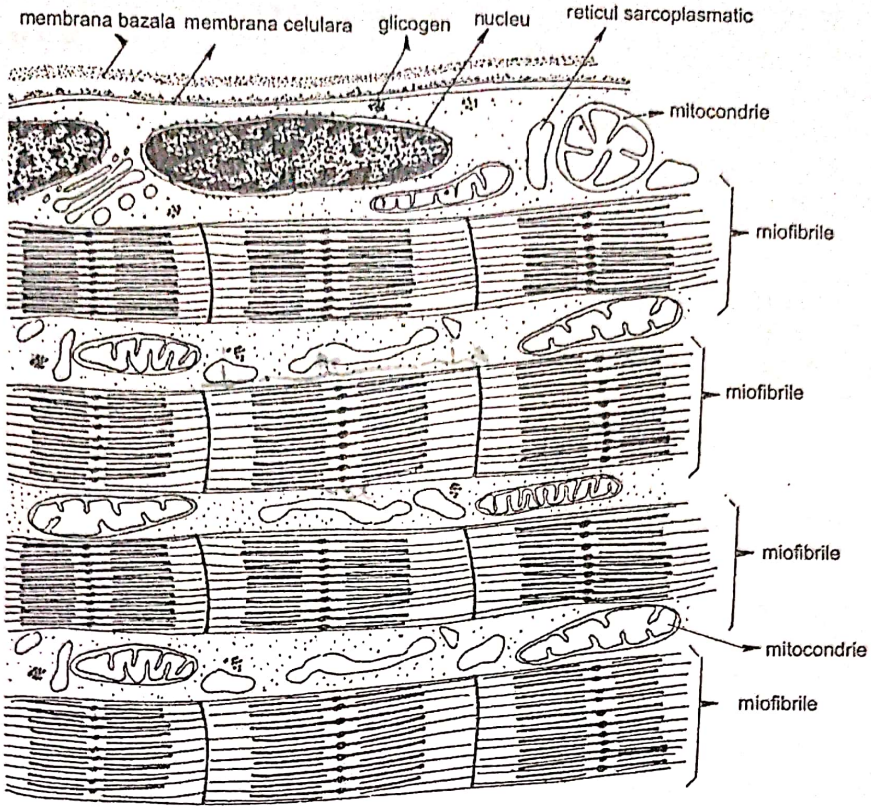


Fig. III.1.7. Celulă musculară striată scheletică – ultrastructură – schemă după (Leclercq-Smekens et al., 1993)

Lanţurile grele au aspectul unor crose de golf, prezentând o porţiune liniară (coada crosei) şi o porţiune globulară (capul crosei). Joncţiunea dintre capul şi coada moleculei de miozină este flexibilă şi reprezintă "zona balama". Sub acţiunea tripsinei are loc o clivare a miozinei, rezultând **meromiozina uşoară** (cea mai mare parte din coada crosei) şi **meromiozina grea** (capul crosei, zona balama şi o mică zonă din coadă). Sub acţiunea unei alte enzime, papaina, meromiozina grea este disociată, la rândul ei, în alte **două fragmente** aproximativ egale – unul (S1) corespunzător extremităţii globulare care se proiectează radial din axa agregatelor de miozină, celălalt (S2) corespunzător zonei restante din coadă. Fragmentul S1 asigură cuplarea cu ATP-ul (printr-o zonă de fixare a ATP-ului, localizată pe faţa sa internă) şi are rol în conexiunea, prin punţi încrucişate, cu actina (printr-o zonă de afinitate faţă de actină, sub forma unei depresiuni, localizată pe faţa sa externă). În plus, fragmentul S1 prezintă activitate ATP-azică şi motorie. Fiecare pereche de **lanţuri uşoare**, formată din două tipuri diferite de lanţuri, este asociată cu unul din fragmentele S1 ale moleculei. Ca urmare a acestei dispoziţii, pentru fiecare lanţ greu există două lanţuri subţiri.

În fiecare filament gros, moleculele de miozină sunt dispuse strâns împachetat, paralele între ele şi spaţiate la intervale regulate, de aproximativ 45 nm. Ele sunt aşezate în succesiune coadă la coadă, astfel încât partea centrală a filamentului conţine numai porţiunile tip coadă (şi este corespondendul zonei H a sarcomerului), iar cele două extremităţi conţin deopotrivă porţiuni tip coadă şi cap. Datorită conformaţiei spaţiale a fiecărei molecule de miozină, porţiunile de meromiozină grea se proiectează la suprafaţa filamentului gros sub un unghi de aproximativ 90°, cu o periodicitate particulară – la circa 14 nm unele de altele – şi sunt orientate la un unghi de 60° faţă de porţiunile corespondente din filamentele groase vecine. Această dispoziţie alternantă, în registru, facilitează contactul cu filamentele subţiri.

La mijlocul lungimii unui filament gros, diametrul este ceva mai mare şi se observă punţi

transversale de legătură între miofilamentele de miozină, formate din molecule de **miomezină** – proteină asociată cu o greutate moleculară de 185 kDa şi proprietăţi de creatin-kinază.

Aceste punţi, care conferă stabilitate filamentelor groase, corespund **liniei M** din microscopia optică.

1.2.2.2. FILAMENTELE SUBŢIRI

Filamentele subţiri au o lungime de 1 μm şi un diametru de 5-7 nm.

Ele au ca punct de origine discul I, fiind ataşate printr-o extremitate la liniile Z; cealaltă extremitate, liberă, pătrunde pe o mică distanţă în discul A adiacent, printre filamentele de miozină (fig. III.1.5).

Porţiunile din sarcomer în care există exclusiv filamente subţiri corespund celor două hemidiscuri I din structura sarcomerului.

Zonele în care se găsesc ambele tipuri de filamente formează discul A, cu excepţia porţiunii sale centrale – corespunzătoare zonei H, care conţine numai filamente groase, centrată pe linia M.

Filamentul subţire este un **complex multimolecular** (fig. III.1.9). Principalul component este reprezentat de molecula de **actină**, polipeptidică, ce formează monomeri globulari – **actina G**, cu un diametru de 5,6 nm şi o greutate moleculară de 42 kDa.

Prin polimerizarea monomerilor de actină G ia naştere actina fibrilară, **actina F**. Deoarece în timpul polimerizării toate moleculele de actină G păstrează aceeaşi orientare spaţială, actina F rezultată este polarizată: capătul pozitiv se leagă de linia Z prin **α-actinină**, capătul negativ se orientează spre centrul sarcomerului, spre discul A şi linia M.

Două lanţuri de actină F se organizează sub forma unui **dublu helix**, prin înfăşurarea unuia în jurul celuilalt, cu o periodicitate de 36 nm. Fiecare monomer de actină prezintă o zonă de afinitate pentru miozină. De-a lungul dublului helix apar două şanţuri puţin adânci, în care se găsesc **proteine reglatoare:**

- **tropomiozina**, proteină fibroasă cu greutate moleculară de 64 kDa, formată din două lanţuri polipeptidice cu dispoziţie helicoidală; moleculele de tropomiozină polimerizează pentru a forma filamente dispuse cap-coadă, cu o lungime de 40 nm, încât acoperă 7 molecule de actină G; este rigidă şi consolidează filamentul subţire; tropomiozina legată (în muşchiul în repaus) maschează locurile de afinitate pentru miozină de pe moleculele de actină, acoperindu-le parţial;
- **troponina**, situată la 25-30 nm de la începutul fiecărei molecule de tropomiozină, formată dintr-un complex de 3 subunităţi peptidice de formă globulară: **troponina T** (TnT),

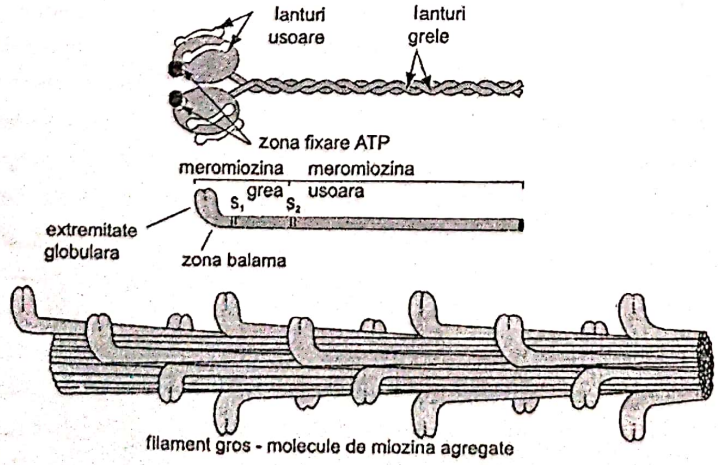


Fig. III.1.8. Moleculă de miozină – organizare moleculară, asamblare – schemă după (Gartner, Hiatt, 1997)

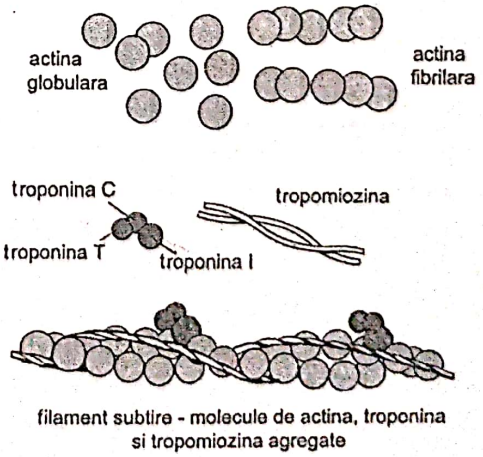


Fig. III.1.9. Moleculă de actină – organizare moleculară, asamblare – schemă după (Gartner, Hiatt, 1997)

Scanned with OKEN Scanner

cu greutate moleculară de 30 kDa, care fixează complexul pe tropomiozină; **troponina C (TnC)**, cea mai mică subunitate, cu greutate moleculară de 18 kDa, care fixează calciul şi iniţiază contracţia; **troponina I (TnI)**, cu greutate moleculară de 30 kDa, care se leagă de actină, inhibând fixarea capului miozinei pe actină; acest complex molecular este implicat în reglarea de către calciu a contracţiei musculare.

Când nivelul calciului intracelular este crescut, calciul se leagă la troponina C determinând o modificare conformaţională a tropomiozinei care va expune locurile de afinitate anterior blocate de pe filamentele de actină, permiţând astfel **interacţiunea actină-miozină**.

Raportul între filamentele de actină şi miozină este de 6/1, fiecare filament gros fiind înconjurat de 6 filamente subţiri. Filamentele groase sunt separate între ele de o distanţă de 40-50 nm, iar între filamentele groase şi subţiri există un spaţiu de 15-20 nm.

În microscopia electronică, prin secţiuni transversale realizate la diferite nivele într-un sarcomer se pot observa **aspecte diferite** (fig. III.1.5). Astfel:

- în fiecare hemidisc I vor apărea structuri punctiforme dispersate în mod omogen, corespunzătoare filamentelor de actină;
- în zona mediană a discului A se vor observa arii cu diametru ceva mai larg, dispersate omogen dar mai distanţat, echivalente filamentelor de miozină;
- exact la nivelul liniei M, aceste arii sunt unite prin punţi filiforme, care constituie miomezina;
- în zonele laterale ale discului A vor apărea ambele tipuri de structuri (punctiforme şi cu diametru mai mare), reprezentând filamentele de actină şi filamentele de miozină, organizate ordonat în raport de 6/1; apare astfel un model hexagonal, centrul hexagonului fiind un filament de miozină, iar vârfurile acestuia – filamentele de actină.

Linia Z constituie structura care permite ancorarea, pe o faţă şi pe cealaltă, a filamentelor de actină din sarcomerele vecine. Ea are un aspect în zig-zag, centrat de o matrice numită matrice Z. Molecula majoritară din linia Z este **α-actinina** (190 kDa), o proteină scurtă, bipolară, în formă de bastonaş, organizată sub formă de fascicule de filamente fine – filamente Z, cu afinitate pentru actină.

Pe lângă aceasta, în linia Z au mai fost izolate alte două proteine: **zeugmatina**, în special de-a lungul suprafeţelor liniei Z, şi **filamina**. Se presupune că filamentele de α-actinină formează o ţesătură sub formă de patrulatere, unghiurile acestui patrulater servind de ancorare pentru filamentele de actină; rolul celorlalte molecule descrise în ancorare încă nu a fost complet elucidat.

1.2.2.3. CITOSCHELETUL

Menţinerea alinierii şi a poziţiei intracelulare a miofibrilelor, pe de o parte, şi asigurarea unui grad de elasticitate şi rezistenţă a fibrei musculare, pe de altă parte, se datorează unor **filamente necontractile** (denumite şi proteine accesorii), care constituie sub 25% din totalul proteic al celulei. Identificarea lor a fost posibilă în microscopie electronică, pe preparate realizate după aplicarea anumitor tratamente speciale ţesutului muscular, şi prin imunohistochimie. Totalitatea acestor structuri formează citoscheletul. În raport cu localizarea, există **trei tipuri de citoschelet: intrasarcomeric, extrasarcomeric şi subsarcolemic**.

Citoscheletul intrasarcomeric este reprezentat în principal de **titină (conectină)**. Aceasta proteină de tip fibros, conţinând 27.000 de aminoacizi şi având o greutate moleculară de 2.500 kDa, formează filamente foarte subţiri (lungime de până la 1 μm şi diametru în jur de 4 nm) organizate într-o matrice elastică. Titina conectează filamentele groase de miozină la linia Z, stabilizându-le; ea prezintă o porţiune ataşată filamentului gros, de la nivelul liniei M până la extremitatea liberă a acestuia, după care se continuă cu o porţiune spiralată şi elastică, ce se îndreaptă printre filamentele de actină, până la nivelul liniei Z. Este elementul care conferă elasticitate miofibrilelor, împiedicând alungirea excesivă a sarcomerului şi facilitând revenirea acestuia la dimensiunile normale, după întindere.

O altă moleculă, **nebulina**, asociată la filamentul de actină, este considerată ca reprezentând tiparul pentru polimerizarea actinei G,

Scanned with OKEN Scanner

determinând (alături de tropomodulină) lungimea acesteia; este o proteină inelastică, elongată, cu o greutate moleculară de 600 kDa; nebulina se înfăşoară în jurul fiecărui filament de actină, ancorându-l (prin cooperare cu α-actinina) în linia Z.

Fiecare extremitate liberă a filamentului subţire de actină prezintă o moleculă de **tropomodulină**, considerată a fi implicată în reglarea lungimii filamentului prin polimerizarea actinei G; tropomodulina este o proteină accesorie cu o greutate moleculară de 40 kDa.

În vecinătatea **liniei M**, determinată de moleculele de **miomezină**, s-a descris **proteina C** (CE12, cu o greutate moleculară de 140-150 kDa), care ataşează filamentele groase, formând benzi transversale distincte, paralele cu linia M.

Citoscheletul extrasarcomeric este constituit, în fibra matură, de filamente intermediare de **desmină**.

Moleculele de desmină, cu o greutate moleculară de 53 kDa, încercuiesc miofibrilele şi stabilesc legături încrucişate, menţinându-le aliniate. În acelaşi timp, la nivelul liniilor Z, desmina asigură fixarea la faţa internă a membranei celulare.

În cursul dezvoltării histogenetice, în etape diferite, se exprimă şi **vimentina** şi **nestina**, dar ulterior ele dispar.

Citoscheletul subsarcolemic este reprezentat de **complexul distrofină-glicoproteine** asociate. **Distrofina**, proteină cu formă de bastonaş şi greutatea moleculară de 427 kDa, este localizată pe faţa internă a sarcolemei, având rol de întărire a acesteia prin cuplarea lamininei de filamentele de actină. Astfel, actina F se leagă de capătul terminal al cozii distrofinei, iar distrofina se leagă de laminină prin două grupe de **proteine transmembranare** (**distroglicanii** α şi β, şi, respectiv **sarcoglicanii** α, β, γ şi δ); distroglicanii realizează în fapt legătura, deoarece ei recunosc laminina. Boala cunoscută sub denumirea de **distrofie musculară Duchenne** este o miopatie ereditară legată de o mutaţie pe braţul scurt al cromozomului X, rezultând în afectarea genei care codează distrofina; consecutiv, distrofina este absentă; boala se manifestă printr-o fragilitate musculară, urmată de înlocuirea fibrelor alterate cu ţesut conjunctiv şi adipos.

Observaţie
Cercetări recente de biologie şi genetică moleculară au identificat şi alte aspecte legate de genele codante ale **distrofinei** şi ale **glicoproteinelor** asociate ei. Astfel, literatura de specialitate prezintă **distrofia musculară Becker** ca fiind legată tot de mutaţii în gena distrofinei, diverse distrofii musculare ale centurii membrelor ca fiind determinate de mutaţii în genele sarcoglicanilor şi o formă particulară de distrofie musculară congenitală, asociată cu mutaţii în gena care codează lanţul α2 al lamininei.

La nivelul joncţiunii neuro-musculare, citoscheletul subsarcolemic prezintă **utrofină** în locul distrofinei, iar distroglicanul se va lega de molecule de **agrină**.

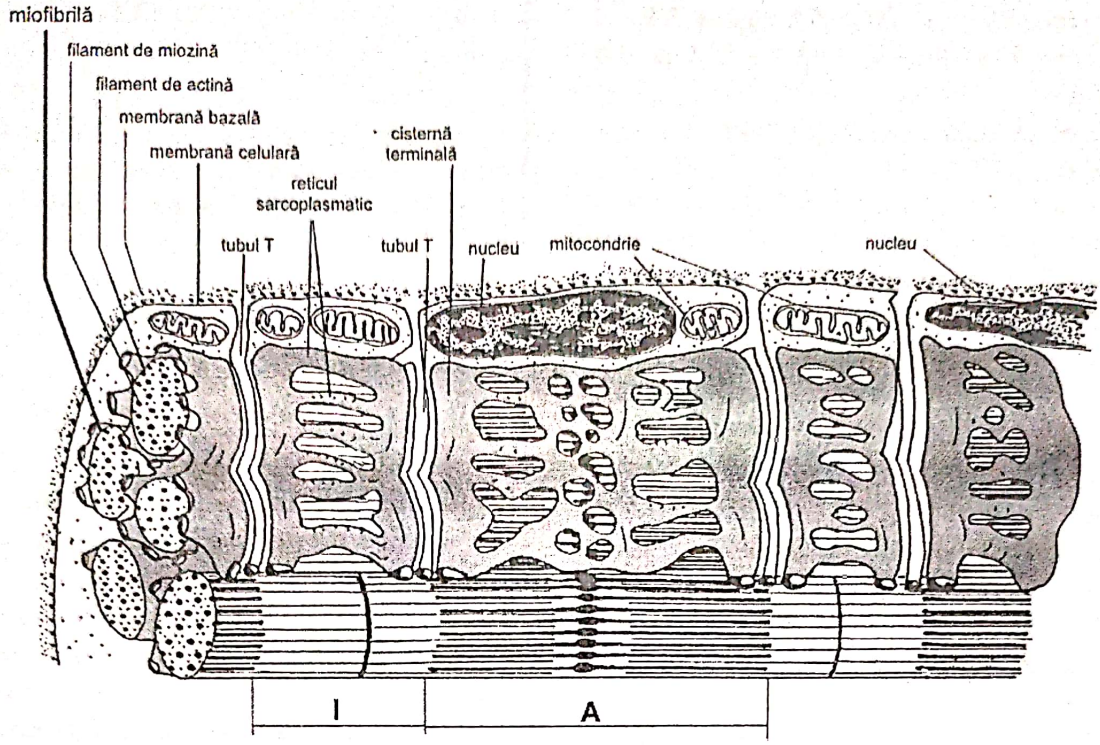
Costamerele apar în microscopia electronică sub formă de zone electron-dense la nivelul liniilor Z, situate sub sarcolemă. În fibra contractată, de-a lungul sarcolemei se observă o pliere a acesteia între două costamere succesive. Din punct de vedere molecular, ele sunt asemănătoare contactelor în focar; conţin **vinculină** şi **talină**, care se leagă cu α-actinina liniei Z. Pe de altă parte, aceste proteine intracitoplasmatice se conectează cu integrine care recunosc fibronectina prezentă în membrana bazală ce înveleşte sarcolema.

1.2.2.4. RETICULUL SARCOPLASMATIC ŞI TUBII T

Fiecare miofibrilă este învelită de **reticulul sarcoplasmatic**, corespondentul reticulului endoplasmatic neted, cu o organizare particulară şi cu o funcţie specială adaptată proceselor de contracţie; poliribozomii asociaţi sunt absenţi. Ultrastructural, reticulul sarcoplasmatic este alcătuit din unităţi membranare care realizează un **sistem tubular anastomozat** complex, dispus sub formă de manşoane de-a lungul miofibrilelor (fig. III.1.10).

Între aceste manşoane se găsesc **tubii T** – invaginaţii profunde ale sarcolemei (unde apar ca numeroase orificii punctiforme) sub forma unor canaliculi/tubuli cu o direcţie transversală şi cu o multitudine de ramificaţii care învelesc fiecare miofibrilă la nivelul joncţiunii dintre discurile A şi I.

Scanned with OKEN Scanner



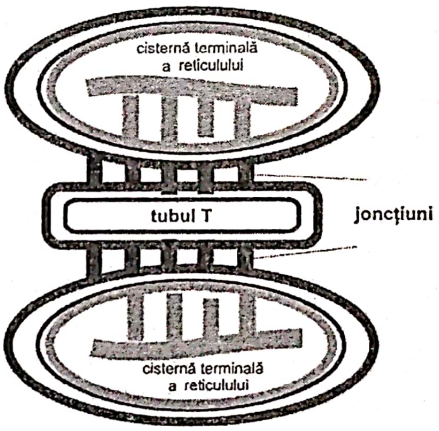


Fig. III.1.10. Triadă – ultrastructură – schemă după (Leclercq-Smekens et al., 1993)

Cu toate că aceşti tubuli se ramifică şi se anastomozează, ei se menţin într-un singur plan. Astfel, fiecare sarcomer este caracterizat printr-un segment de reticul sarcoplasmatic care se întinde între două joncţiuni A-I, fiind mărginit de două seturi de tubi T, fiecare set localizat la o interfaţă disc A – disc I. Tubii T facilitează conducerea undelor de depolarizare de-a lungul sarcolemei.

În raport cu tubul T, reticulul sarcoplasmatic este format dintr-un tubul mai larg, numit **cisternă terminală**. Din aceasta se desprind apoi o multitudine de tubuli în unghi drept, care iniţial sunt aranjaţi aproximativ paralel, pentru ca în zona mijlocie (faţă de tubul T vecin) să formeze multiple anastomoze în formă de reţea. Din această zonă de anastomoze (corespunzătoare benzii H a sarcomerului), sarcotubulii reiau traiectul aproximativ rectiliniu şi se vor deschide într-o cisternă terminală care este în raport cu tubul T vecin. Astfel, un manşon de reticul sarcoplasmatic este format din două cisterne terminale, legate între ele prin sarcotubuli.

Având în vedere că apar multiple segmente (manşoane) de reticul sarcoplasmatic între tubii T care se găsesc de-a lungul unei fibrile, rezultă că fiecare tub T este mărginit de o parte şi de alta a sa de către o cisternă terminală, aparţinând a două segmente vecine de reticul sarcoplasmatic. Un tub T împreună cu cele două cisterne terminale vecine formează un complex care a fost denumit **triadă**; astfel, de-a lungul unei miofibrile, la nivelul fiecărei joncţiuni A-I se află câte o triadă (fig. III.1.10).

Scanned with OKEN Scanner

Cisternele terminale care vin în raport cu tubul T (în cadrul unei triade) reprezintă **reticulul joncţional.**

Prin microscopie electronică de înaltă rezoluţie s-au observat, la nivelul feţelor adiacente ale tubilor T şi cisternelor terminale, particule electron-dense care par să traverseze spaţiul de aproximativ 15 nm dintre aceste feţe. Aceste structuri au fost numite **picioare joncţionale** sau **canale complexe joncţionale**. Ele apar pe faţa cisternei în şiruri paralele cu axul lung. Fiecare picior este alcătuit din 4 subunităţi, care determină o zonă centrală punctiformă. Structuri întru totul similare s-au evidenţiat şi pe membrana tubului T. Aranjamentul acestora este de aşa natură încât vin în contact cu picioruşele joncţionale.

Date biochimice şi experimentale pledează pentru ideea că structurile tubului T funcţionează ca **senzori** faţă de depolarizarea membranei acestuia, permiţând undei de depolarizare să disemineze rapid de la suprafaţa sarcolemei în celulă şi determinând deschiderea canalelor de calciu voltaj-dependente de la nivelul picioarelor joncţionale; consecutiv, are loc eliberarea de calciu în citoplasma adiacentă miofibrilelor.

Reticulul sarcoplasmatic reglează **contracţia musculară**, controlând menţinerea sau eliberarea ionilor de calciu. La nivelul sarcotubulilor s-au evidenţiat particule intramembranare care, cel mai probabil, conţin ioni de calciu, magneziu şi ATP-ază. ATP-aze calciu-dependente existente în membrana cisternelor terminale asigură eliminarea permanentă a calciului intracelular în lumenul cisternelor, unde se ajunge la concentraţii mari. De asemenea, în interiorul cisternelor terminale s-a pus în evidenţă o proteină numită **calsechestrina** (greutate moleculară 55 kDa), care are proprietatea de a lega o cantitate de 300 nM de ioni de calciu/mg, fiind responsabilă de menţinerea calciului în reticul.

1.2.2.5. ALTE COMPONENTE

În sarcoplasma situată la periferia celulei musculare striate, adiacentă nucleilor, microscopia electronică relevă puţin reticul endoplasmatic rugos, un mic complex Golgi (la un pol al nucleului), câţiva lizozomi, mitocondrii şi câteva incluzii lipidice.

Sarcoplasma dintre miofibrile conţine **mioglobină** (proteină care leagă labil oxigenul, acesta fiind pus în libertate pentru reacţiile oxidative). De asemenea, printre miofibrile apar numeroase mitocondrii, incluzii de glicogen şi mici incluzii lipidice. Mitocondriile (numite şi sarcozomi) elongate, cu multe creste înalt interdigitante, sunt dispuse fie în şiraguri, paralel cu axa longitudinală a miofibrilelor, fie se înfăşoară în jurul acestora.

1.2.3. CELULA SATELIT

În cursul histogenezei un procent redus (până la 5%) dintre mioblastele care au generat o fibră musculară striată rămân în **stadiu nediferenţiat** ca celule mononucleare aplatizate, alipite pe faţa externă a membranei plasmatice. Morfologic sunt celule mici, cu o cantitate redusă de citoplasmă acidofilă şi nucleu unic cu cromatina grunjoasă, densă. Datorită caracteristicilor tinctoriale ale citoplasmei (confundabilă cu sarcoplasma) şi absenţei unei delimitări celulare evidente, sunt dificil de identificat în microscopia optică. Ele se numesc **celule satelit** şi reprezintă mioblaste restante care, păstrându-şi capacitatea de mitoză şi apoi diferenţiere, participă la procesele de creştere şi regenerare a fibrei musculare striate.

În condiţii de lezare a fibrei musculare, capacitatea de regenerare pe seama celulelor satelit se menţine numai în condiţiile în care lamina externa nu este afectată; celulele satelit fuzionează între sarcolemă şi lamina externa, rezultând miotubi noi care vor forma o nouă fibră. Dacă însă lamina externa nu este integră, regenerarea nu are loc, în schimb fibroblastele adiacente vor elabora un ţesut conjunctiv cu rol cicatricial. În alte situaţii – de exemplu, exerciţii fizice susţinute – celulele satelit pot fuziona cu celulele musculare existente, determinând hipertrofia muşchiului scheletic.

Observaţie
Literatura de specialitate atestă faptul că, în regenerarea fibrelor musculare afectate în cadrul distrofiilor musculare, celulele satelit sunt susţinute de celule stem din măduva osoasă hematogenă, cu potenţial de transformare în mioblaste. Cu toate

Scanned with OKEN Scanner

acestea, activitatea regenerativă este depăşită de rata ridicată de degenerare. În acest context, se apreciază că un tratament eficace ar putea consta în transplantarea, la nivelul fibrelor musculare, de celule satelit şi/sau de celule stem multipotente care vor deveni mioblaste.

1.3. CONTRACŢIA CELULEI MUSCULARE STRIATE SCHELETICE

Observaţiile de microscopie optică demonstrează că modificările din timpul **contracţiei** au loc la nivelul **sarcomerelor**. Astfel, cele două linii Z care delimitează un sarcomer se apropie, conducând la scurtarea sarcomerului cu 20-50% şi reducerea dimensiunilor la 1-3 μm lungime; discul A rămâne nemodificat ca dimensiuni (deşi zona H dispare), în timp ce hemidiscurile I se îngustează (fig. III.1.11).

Microscopia electronică asociată cu difracţia în raze X a reuşit să explice acest fenomen, realizat printr-un **mecanism de alunecare (glisare)**, a filamentelor subţiri de actină printre filamentele groase de miozină, până când capetele libere ale primelor ajung în vecinătatea imediată a liniei M. Elementul activ este miozina care acţionează asupra actinei într-o manieră comparată cu impactul unei roţi dinţate în mişcare asupra unei cremaliere. Fenomenul presupune **consum energetic**, sursa fiind ATP-ul. În acest mecanism de alunecare are loc o asociere şi o disociere ritmică între actină şi miozină, care determină alunecarea filamentelor de actină printre cele de miozină.

Contracţia reprezintă în esenţă un **cuplaj excitaţie-contracţie**, declanşat în momentul în care un impuls nervos ajunge la nivelul plăcii motorii. Eliberarea acetilcolinei generează un potenţial de acţiune, cu depolarizarea membranei şi a tubilor T prezenţi în interiorul fibrei musculare. Senzorii tubului T acţionează asupra picioarelor joncţionale de la nivelul cisternelor terminale, care reprezintă canale de calciu voltaj-dependente.

Ca urmare, are loc o creştere importantă a concentraţiei ionilor de calciu în sarcoplasma în care se găsesc miofibrilele.

În stare de repaus, ATP-ul este fixat pe capul miozinei şi nu este hidrolizat, deoarece actina este mascată de complexul tropomiozină-troponină (ATP-aza miozinică este actin-dependentă, adică necesită prezenţa actinei). În prezenţa calciului acumulat în sarcoplasmă, TnC fixează ionii de calciu, ceea ce modifică configuraţia sferică a complexului troponină, consecinţa fiind deplasarea tropomiozinei cu demascarea zonei de afinitate pentru miozină de pe molecula de actină. Aceasta permite activarea ATP-azei şi hidroliza ATP-ului, care are drept rezultat producerea de ADP şi Pi (fosfat anorganic).

Prezenţa celor doi compuşi facilitează un ataşament lax al capului miozinei pe o moleculă de actină; în acest moment, poziţia capului miozinei pe filamentul de actină este aproximativ perpendiculară (90°), eveniment denumit şi modificarea poziţiei. Eliberarea Pi determină producerea de energie, ataşarea fermă a miozinei la actină şi o mişcare de aproximativ 45° a capului miozinei, cu o alunecare de circa 5-10 nm a filamentului subţire spre centrul sarcomerului. Urmează desprinderea ADP-ului care, împreună cu Pi, va reface ATP-ul, fixarea acestuia pe zona de afinitate de pe miozină şi ruperea legăturii miozină-actină. Se desfăşoară astfel un ciclu care se va repeta; la fiecare nou ciclu, miozina se va fixa pe molecula de actină imediat următoare faţă de molecula pe care s-a fixat în ciclul anterior. În timpul unei contracţii, se realizează o alunecare a filamentului de actină de aproximativ 300 nm.

Scăderea sub un anumit nivel a concentraţiei calciului împiedică hidroliza ATP-ului. În absenţa depolarizării sarcolemei, ca urmare a sistării eliberării de acetilcolină în fanta sinaptică, se opreşte eliberarea de calciu din cisterna terminală, permiţând formarea de cantităţi mai mari de ATP care, la rândul lui, va permite ATP-azei calciu-magneziu dependentă din tubii sarcoplasmatici să realizeze transportul calciului înapoi în reticulul sarcoplasmatic, fibra revenind în stare de relaxare. Refacerea ATP-ului este deci strict necesară pentru relaxare. Postmortem, aceste evenimente nu au loc, ceea ce explică instalarea rigidităţii cadaverice.

Principala sursă de ATP (care furnizează energia pentru contracţie) o reprezintă **mitocondriile**, prin β-oxidarea acizilor graşi şi utilizarea glucozei în **ciclul Krebs**.

Scanned with OKEN Scanner

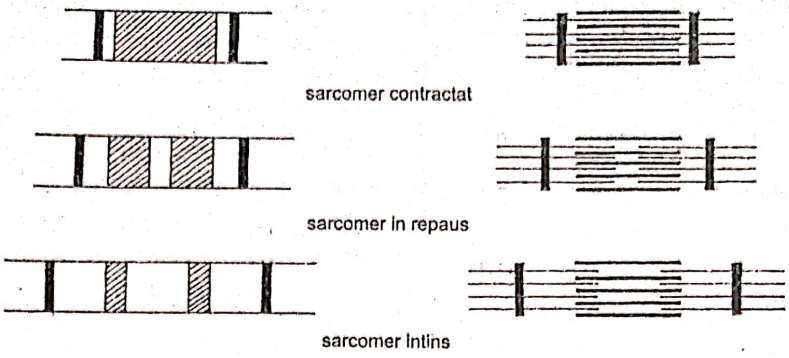


Fig. III.1.11. Contracţia fibrei musculare striate scheletice – schemă după (Fawcett, Jensh, 2002)

Prin glicoliză aerobă se produc aproximativ 38 molecule ATP/moleculă de glucoză; prin glicoliză anaerobă rezultă aproximativ două molecule ATP/moleculă de glucoză şi apar piruvaţi şi lactaţi (generatori ai senzaţiei de oboseală). Fosfocreatina este producătoare de fosfat în vederea regenerării ATP. Refacerea fosfocreatinei se realizează pe seama glicogenului şi a acizilor graşi, cu ajutorul enzimelor mitocondriale.

Contracţia unei fibre musculare rezultă din contracţia (scurtarea) simultană şi completă a tuturor miofibrilelor din sarcomerele implicate (conform legii "totul sau nimic"). Cu toate acestea, la nivelul întregului muşchi terminaţiile nervoase se descarcă progresiv, ceea ce explică gradarea răspunsului muscular la stimulul contractil.

Intensitatea contracţiei unui muşchi este rezultanta numărului de unităţi motorii care sunt stimulate; viteza contracţiei (promptitudinea ei) şi durata ei sunt dependente de raportul dintre unităţile motorii roşii, respectiv albe, care au fost stimulate.

1.4. HETEROGENITATEA CELULEI MUSCULARE STRIATE SCHELETICE

Deşi în microscopia optică, pe preparate colorate în tehnica de rutină HE, toate fibrele musculare striate au acelaşi aspect, macroscopic şi prin tehnici histochimice şi histoenzimologice la mamifere se pot individualiza **trei tipuri de fibre: roşii, albe şi intermediare.** Această **heterogenitate** este datorată unor diferenţe morfologice (în principal, cantitatea de mioglobină şi numărul de mitocondrii), biochimice (caracteristicile ATP-azei miofibrilare, reprezentate prin labilitate alcalină şi acidă) şi, consecutiv, funcţionale (modalitatea de contracţie). Într-un muşchi există de obicei toate cele trei tipuri de fibre, dar proporţia dintre ele este determinată genetic şi dependentă de inervaţia motorie, în raport cu funcţia îndeplinită de muşchiul respectiv.

Fibrele roşii prezintă un diametru mai mic şi au o culoare mai închisă (fapt sesizabil chiar şi cu ochiul liber). Examinarea histoenzimologică a evidenţiat reacţii intens pozitive pentru enzimele mitocondriale (în special succinat-dehidrogenaza şi NADH-dehidrogenaza). Aceste fibre conţin mai multă mioglobină în comparaţie cu numărul de miofibrile; în citoplasmă se observă, de asemenea, picături lipidice, iar linia Z este mai lată comparativ cu celelalte tipuri. Glicogenul este prezent în cantităţi mici, iar lipidele neutre – în cantităţi mari. Mitocondriile sunt numeroase, situate printre miofibrile şi la periferia celulei. Ele realizează o contracţie mai lentă, dar persistentă, datorită proprietăţii de regenerare oxidativă a ATP-ului, motiv pentru care obosesc mai greu şi sunt adaptate menţinerii posturale. Datorită caracterelor biochimice, aceste fibre au mai fost denumite şi fibre oxidative sau fibre lente. La om, sunt localizate în special în muşchii lungi ai spatelui şi în muşchii membrelor; la păsările migratoare, formează muşchii carenei. Inervaţia este realizată prin axoni subţiri, plăcile motorii de la acest nivel fiind relativ simple (vezi secţiunea 1.5.1).

Fibrele albe au diametru mai mare şi un număr mare de miofibrile, raportat la cantitatea de mioglobină. Reacţiile histoenzimologice pentru

Scanned with OKEN Scanner

enzimele respiratorii sunt slab pozitive. Glicogenul este prezent în cantităţi mari, iar lipidele neutre – în cantităţi mici. Mitocondriile sunt mai puţine, de dimensiuni mai mici, formând şiruri întrerupte printre miofibrile şi sub sarcolemă. Regenerarea ATP-ului se face pe seama glicolizei anaerobe, provenită din rezervele de glicogen din sarcoplasmă. Contracţia este rapidă, puternică, dar de scurtă durată, deoarece oboseala se instalează repede; sunt implicate în realizarea mişcărilor fine şi precise. Aceste fibre au mai fost denumite fibre rapide, glicolitice, anaerobe. La om, sunt localizate în special în muşchii extraoculari şi în musculatura degetelor; la păsările de casă, formează muşchii carenei. Inervaţia este realizată prin axoni mari, plăcile motorii de la acest nivel având dimensiuni duble comparativ cu cele din fibrele roşii.

Fibrele intermediare posedă caracteristicile ambelor tipuri descrise anterior. Mitocondriile sunt dispuse ca în fibrele roşii, dar sunt mai puţin numeroase. Aceste fibre mai sunt denumite oxidativ-glicolitice.

1.5. INERVAŢIA ŢESUTULUI MUSCULAR STRIAT SCHELETIC

Fiecare muşchi scheletic posedă o **inervaţie motorie** (prin fibre provenite de la neuroni motorii situaţi în măduva spinării sau trunchi – neuroni motori α) şi o **inervaţie senzitivă** (în contact cu un receptor de tip proprioceptiv). Elementele vasculare asociate sunt inervate prin intermediul **sistemului nervos autonom**.

1.5.1. INERVAŢIA MOTORIE

Inervaţia motorie se realizează în cadrul **unităţii motorii**, formată dintr-un motoneuron împreună cu fibra/fibrele musculare pe care le inervează. Într-o unitate motorie toate fibrele musculare sunt de acelaşi tip (albe, roşii, intermediare), fără însă a fi obligatoriu grupate în fascicule individualizate.

Un motoneuron realizează, prin ramificaţiile sale axonale, **sinapse neuro-musculare** (joncţiuni neuro-musculare) cu un grup mai mare sau mai mic de fibre musculare, în raport cu dimensiunile muşchiului şi precizia sau fineţea mişcărilor realizate. Astfel, exemplele clasice sunt muşchii oculari, unde un neuron inervează 3-10 fibre musculare, muşchii spatelui, unde un neuron inervează sute de fibre musculare şi muşchii abdominali, unde numărul de fibre musculare inervate de un neuron poate ajunge la 1.000. Intensitatea contracţiei unui muşchi este dependentă de numărul de unităţi motorii care sunt implicate. Fibrele albe sunt caracterizate de un număr mai mare de joncţiuni neuro-musculare, comparativ cu fibrele roşii, determinând un control nervos strict al contracţiei.

> **Observaţie**
> Experimental, prin tehnici de microchirurgie, s-a realizat conectarea axonului unui neuron destinat unei fibre musculare albe, la o fibră musculară roşie, şi invers. Rezultatul obţinut, respectiv transformările morfo-funcţionale care au loc în fibra respectivă, care îşi modifică trăsăturile în raport de noul axon, demonstrează clar rolul inervaţiei.

În condiţii fiziologice, la nivelul fiecărei fibre musculare striate există o sinapsă neuro-musculară, numită **placă motorie (placă terminală)**, formată din **trei componente: terminaţia axonală, fanta sinaptică şi membrana celulei musculare** (fig. III.1.12). Axonul unui motoneuron străbate epimisiumul, apoi se ramifică la nivelul perimisiumului, iar multiplele terminaţii axonale rezultate se apropie progresiv de fibrele musculare striate de acelaşi tip (roşii sau albe). În vecinătatea fibrei musculare, terminaţia axonală îşi pierde teaca de mielină, fiind învelită numai de teaca Schwann. La nivelul contactului cu fibra musculară, sarcolema formează o depresiune sub formă de jgheab, care va găzdui **butonul terminal axonal**. Acest jgheab reprezintă **fanta sinaptică primară**. Sarcolema jgheabului se invaginează şi formează multiple pliuri (pentru mărirea suprafeţei de contact), constituind **fante sinaptice secundare**. Astfel, faţa butonului terminal axonal găzduit în fanta sinaptică stabileşte un raport intim cu sarcolema (care îşi păstrează membrana bazală), iar cea care nu vine în contact cu fanta sinaptică este acoperită de celule Schwann. În vecinătatea fantei sinaptice primare, densitatea nucleilor fibrei

Scanned with OKEN Scanner

musculare este ceva mai mare, iar în citoplasmă mitocondriile sunt mai numeroase şi există RER, ribozomi liberi şi glicogen.

Butonul terminal axonal este o structură presinaptică tipică şi conţine numeroase mitocondrii, REN şi vezicule de 40-60 nm (aproximativ 300.000), similare veziculelor sinaptice din ţesutul nervos.

Aceste vezicule conţin **acetilcolină** (aproximativ 10 molecule/veziculă). Membrana butonului terminal posedă, de asemenea, canale de calciu voltaj-dependente. Sarcolema din fanta sinaptică primară, precum şi zona iniţială a pliurilor prezintă receptori pentru acetilcolină (moleculă transmembranară formată din 5 subunităţi, dintre care două recunosc acetilcolina); în prezenţa acesteia, receptorul se comportă ca un canal ionic pentru sodiu, ligand-dependent.

Impulsul nervos reprezintă o undă de depolarizare de-a lungul membranei axonale, prin care se induce deschiderea canalelor de calciu voltaj-dependente şi pătrunderea calciului la nivelul butonului terminal. Ca urmare a unor mecanisme moleculare complexe (care vor fi detaliate în capitolul IV – Ţesutul nervos), veziculele sinaptice fuzionează cu membrana terminaţiei nervoase în anumite zone, considerate situsuri active. Consecutiv, cantităţi mari de acetilcolină (10.000-20.000 molecule, numite cuante), proteoglicani şi ATP sunt eliberate prin exocitoză în fanta sinaptică.

Cuplarea acetilcolinei cu receptorii specifici de pe sarcolemă determină deschiderea pentru milisecunde a canalelor de sodiu.

Odată pătrunşi în fibra musculară, ionii de sodiu determină depolarizarea sarcolemei (membrana postsinaptică), care se extinde ca potenţial de acţiune de-a lungul acesteia, inclusiv la nivelul tubilor T.

Observaţie

Apariţia receptorilor pentru acetilcolină la nivelul fantei sinaptice se realizează în cursul ontogenezei, prin mecanisme moleculare.

În zona de contact a terminaţiei nervoase cu fibra musculară, semnale de origine axonală induc structurarea fantei şi transcripţia genelor codificante ale receptorilor, numai la nivelul nucleilor din imediata vecinătate a fantei. Semnalul axonal este mediat de molecule codificate de gena pentru **neuregulină**. Neuronul motor produce **agrina**, care va ajunge la nivelul fantei sinaptice şi va contribui la concentrarea în aceasta a receptorilor pentru acetilcolină. Conform datelor din literatura de specialitate, alte opinii susţin implicarea RER, a ribozomilor şi a mitocondriilor în sinteza receptorilor specifici.

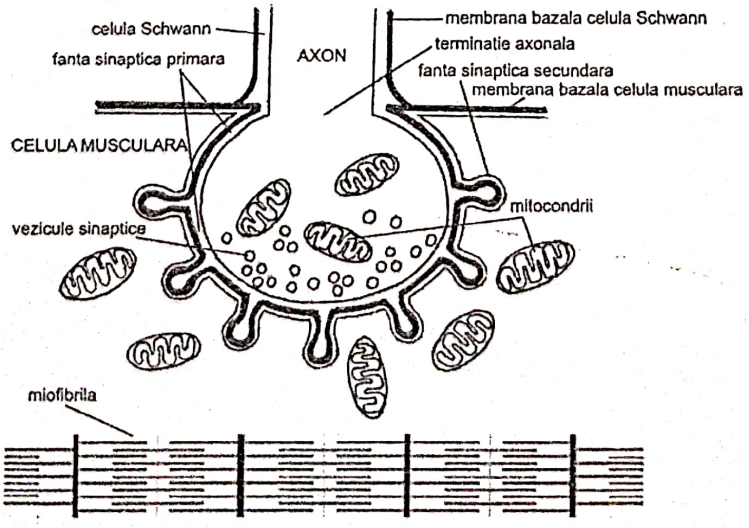


Fig. III.1.12. Placă neuro-motorie – elemente componente, ultrastructură – schemă după (Kierszenbaum, 2002)

Scanned with OKEN Scanner

Observaţie
Date experimentale demonstrează o eliberare continuă de acetilcolină, însă în cantităţi foarte mici, corespunzătoare conţinutului unei singure vezicule; această cantitate generează însă un potenţial sinaptic minim (1 mV), insuficient pentru a produce depolarizarea sarcolemei. În **botulism**, în etiologia căruia este implicată bacteria *Clostridium botulinum*, toxina rezultată împiedică eliberarea acetilcolinei, ceea ce determină paralizie musculară şi, fără intervenţie medicală, se produce moartea.

Observaţie
În condiţii fiziologice, s-a apreciat că într-o fantă primară şi în fantele sinaptice secundare corespunzătoare există în jur de 30 milioane receptori pentru acetilcolină. În **miastenia gravis**, boală autoimună, numărul receptorilor scade cu 80-90%, prin blocarea lor de către autoanticorpi anti-acetilcolină. Consecutiv, impulsul nervos nu mai poate fi transmis. Morfologic, se asociază modificări la nivelul fantei sinaptice primare (de exemplu, lărgirea acesteia) şi/sau absenţa fantelor sinaptice secundare. Boala se manifestă prin oboseală şi slăbirea progresivă a forţei musculare, evoluţia fiind de multe ori letală (în special în situaţiile în care sunt implicaţi muşchii respiratori). De asemenea, receptorii pot fi blocaţi prin anumite neurotoxine provenind din veninuri, cu paralizie şi insuficienţă respiratorie fatală.

După eliberare, acetilcolina este inactivată prin difuziune pasivă în afara fantei şi hidroliză sub influenţa acetilcolin-esterazei (sintetizată de fibra musculară striată prin RER şi localizată în lamina externa care tapetează fantele sinaptice). Inactivarea rapidă, în câteva sute de milisecunde, are rolul de a evita stimularea permanentă. Ca urmare a hidrolizei rezultă colină şi acetat. Colina va fi reutilizată de către butonul terminal, fiind preluată prin intermediul unei proteine de simport (transport în acelaşi sens, sub influenţa gradientului de concentraţie al sodiului). Acetilcolina se reface din colina reciclată şi acetatul format în mitocondrii, enzima catalizatoare a reacţiei fiind acetilcolin-transferaza. Noile vezicule sinaptice incorporează acetilcolina transportată cu ajutorul unui sistem de proteine anti-cărăuş, care acţionează în funcţie de gradientul de concentraţie protonică. Procesul de reciclare include şi membrana veziculelor sinaptice, în scopul de a menţine integritatea membranei presinaptice. Excesul de membrană veziculară care apare ca urmare a exocitozei este preluat prin endocitoză mediată de clatrină, rezultând vezicule delimitate de clatrină, care vor fuziona cu REN.

Observaţie
Substanţe exogene care inhibă acetilcolin-esteraza (de exemplu, pesticidele organofosforice) împiedică hidroliza acetilcolinei, ceea ce duce la blocarea funcţionalităţii sinapsei, în doze mari provocând moartea.

Inervaţia motorie este implicată nu numai în generarea şi controlul contracţiei, ci şi în menţinerea troficităţii musculare fiziologice.

Pierderea inervaţiei conduce la atrofie musculară (manifestată prin reducerea importantă a dimensiunilor fibrelor musculare) şi, consecutiv, la pierderea funcţiei. Prin restabilirea inervaţiei (în mod natural, prin procesul de regenerare nervoasă, sau terapeutic, prin intervenţie chirurgicală), muşchiul poate redobândi caracteristicile iniţiale.

1.5.2. INERVAŢIA SENZITIVĂ

Menţinerea posturii şi coordonarea mişcărilor voluntare se realizează şi datorită transmiterii unor informaţii privind gradul de întindere sau contracţie, realizată prin intermediul unor receptori senzitivi localizaţi la nivelul ţesutului muscular.

Responsabil pentru această funcţie este **fusul neuro-muscular**, receptor proprioceptiv format din **celule musculare striate specializate** şi **fibre nervoase**. Într-un muşchi există un număr variat de fusuri neuro-musculare, în raport cu dimensiunile sale.

Scanned with OKEN Scanner

Fusul neuro-muscular (fig. III.1.13) este o structură specializată alungită (până la 10 mm), delimitată de o capsulă conjunctivă internă – corespondentă perimisiumului – şi una externă, între care există un spaţiu plin cu fluid. Cavitatea fusului conţine un material gelatinos în care se găsesc întinse, de la un capăt la celălalt al fusului, **fibre intrafusale** (fibre musculare modificate, mai mici, mai înguste) într-un număr variabil (6-12). Acestea sunt de **două tipuri: fibre cu nuclei în sac şi fibre cu nuclei în lanţ.**

Fibrele cu nuclei în sac sunt fibre musculare striate care în regiunea centrală sunt mult dilatate şi conţin un număr mare de nuclei dispus aglomerat (40-50), într-o sarcoplasmă lipsită de striaţii (deoarece miofibrilele sunt dispuse în lateral de această regiune, restricţionând contracţia la periferie). De o parte şi de alta a regiunii centrale fibra se îngustează, începe să prezinte striaţii transversale şi nuclei înşiruiţi – la început situaţi central, apoi periferic. Extremităţile acestor fibre pot depăşi capsula fusului şi pătrund în endomisium printre fibrele musculare extrafusale (fibre contractile nemodificate). Aceste fibre sunt mai puţine (în număr de 2-4), comparativ cu fibrele cu nuclei în lanţ şi ocupă zona centrală a fusului.

Fibrele cu nuclei în lanţ, mai numeroase (în număr de 4-8), sunt situate la periferia fusului. Regiunea centrală conţine sarcoplasmă lipsită de striaţii, cu nuclei situaţi central, aranjaţi în formă de şirag; şi în acest caz, extremităţile încep să prezinte striaţii caracteristice. Aceste fibre sunt mai subţiri, mai scurte, extremităţile lor fixându-se pe capsula fusului neuro-muscular.

Terminaţiile nervoase senzitive ale fusului sunt reprezentate de: (*i*) **fibre anulospirale** (terminaţii primare, tip Ia), mai groase, cu conducere rapidă şi care înconjoară zonele centrale nestriate ale ambelor tipuri de fibre intrafusale; (*ii*) **fibre în iederă** (terminaţii secundare, tip IIa), mai subţiri şi cu conducere lentă, aranjate pe fibrele cu nuclei în lanţ.

Ambele tipuri de fibre vor conduce impulsul nervos spre neuronii motorii din coarnele posterioare ale măduvei spinării, determinând contracţie musculară. Fibrele anulospirale sunt stimulate de gradul întinderii, iar fibrele în iederă – de durata acesteia.

Fibrele intrafusale posedă şi o **inervaţie motorie**, prin **axoni ai motoneuronilor γ**, situaţi în coarnele anterioare ale măduvei spinării. Sunt descrise **două tipuri de fibre: γ dinamice şi γ statice.** Există fibre cu nuclei în sac dinamice şi fibre cu nuclei în sac statice, deosebirea dintre ele putând fi evidenţiată numai prin metode histochimice. Fibrele cu nuclei în lanţ au contact numai cu fibre γ statice. Această inervaţie motorie determină un grad de întindere a zonelor necontractile ale fibrelor intrafusale, făcându-le astfel sensibile la contracţia muşchiului în totalitate.

Astfel, fusul neuro-muscular transmite impulsuri senzitive în funcţie de gradul de întindere – dependent de nivelul de contracţie al muşchiului în totalitate.

> **Observaţie**
> Conform datelor recente din literatura de specialitate, investigaţia prin tomografie computerizată a ţesutului muscular dintr-un muşchi mare, în diferite momente ale contracţiei, a evidenţiat o implicare a ansamblului de fusuri neuro-musculare în reglarea fină a contracţiei diferitelor zone ale muşchiului. Se pare că intervenţia în reglare se bazează pe dispunerea lor ca axe ale unităţilor funcţionale din interiorul muşchiului şi ca puncte de ancorare în masa musculară.

Fusul neuro-tendinos Golgi este un organ proprioceptiv situat în tendoane, în vecinătatea joncţiunii musculo-tendinoase. Este format din câteva **fibre tendinoase** (conjunctive) grupate, învelite într-o **capsulă conjunctivă**, printre fibre pătrunzând multiple **terminaţii senzitive aferente** amielinizate (de tip Ib).

În cursul contracţiei musculare, prin tracţiunea asupra tendonului, fibrele tendinoase din fusul neuro-tendinos exercită o presiune mecanică asupra terminaţiilor senzitive, declanşând un potenţial de acţiune.

Întinderea excesivă a tendonului generează durere şi, consecutiv, un stimul inhibitor acţionează asupra neuronului motor α al muşchiului; astfel, contracţia este oprită şi are loc relaxarea muşchiului.

Scanned with OKEN Scanner

Funcţia fusului neuro-tendinos este inversă celei a fusului neuro-muscular.

În afara rolului îndeplinit în contextul contracţiei şi relaxării ţesutului muscular, ambele fusuri furnizează informaţii asupra poziţionării în spaţiu.

1.6. JONCŢIUNEA MUŞCHI-TENDON (MIOTENDINOASĂ)

Contracţia musculară realizează o forţă de tracţiune care, prin intermediul tendoanelor, este transmisă pieselor osoase ale scheletului.

Conform datelor de histologie clasică, această joncţiune se realizează prin **continuitatea morfologică** a **structurilor conjunctive** de la nivelul tendonului şi muşchiului şi are rolul de a controla forţele contractile implicate în mişcare. Astfel, epimisiumul este în continuitate cu peritenoniumul extern iar perimisiumul este în continuitate cu peritenoniumul intern, iar între fibrele musculare şi fibrele tendinoase există numai o relaţie de contiguitate. Această interpretare, corectă în fondul ei, nu explică însă dispersia repartiţiei forţelor mecanice de tracţiune de la nivelul muşchiului spre tendon.

Microscopia electronică de transmisie şi de baleiaj, ca şi unele studii de biologie moleculară au permis o mai bună înţelegere a relaţiilor de contiguitate între fibrele musculare şi fibrele tendinoase.

Prin aceste tehnici s-a observat că la extremităţile terminale ale fibrelor musculare se găsesc numeroase pliuri şi proeminenţe cilindrice care se interdigitează cu fibrele de colagen dintr-un mănunchi de fibre tendinoase.

Învelişul de tip membrană bazală prezintă la acest nivel o lamina lucida de 20 nm grosime, care este traversată de fine filamente ce pătrund în fibra musculară, până la nivelul liniei Z al ultimului sarcomer prin care fibra musculară se termină. Lamina densa este groasă de 30 nm şi conţine cantităţi însemnate de colagen tip IV pe care se ancorează filamentele prezente în lamina lucida.

Din lamina densa se desprind filamente de ancorare, probabil colagen de tip VII, care fac legătura apoi cu colagenul din fibrele tendinoase.

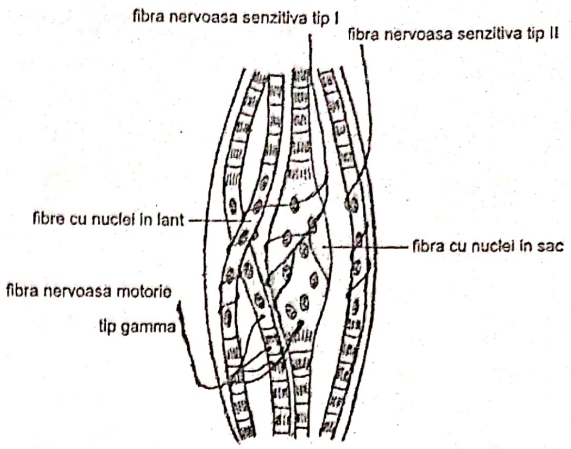


Fig. III.1.13. Fus neuro-muscular – tipuri de fibre – schemă după (Dadoune, 1990)

Prin imunohistochimie în această zonă de contiguitate au fost evidenţiate **vinculina, talina** şi **α-actinina**. În consecinţă, se presupune că la capetele terminale ale fibrelor musculare striate ar putea interveni şi joncţiuni de tip **hemidesmozom** şi/sau **contact în focar.**

2. ŢESUTUL MUSCULAR STRIAT CARDIAC

Ţesutul muscular striat cardiac (fig. III.2.1, fig. III.2.2) este alcătuit din **celule musculare** (miocite) care prezintă **miofilamente** similare celor din celulele musculare striate scheletice şi nucleu unic situat central, similar celui din celulele musculare netede. Miofilamentele conferă un aspect mai puţin evident de **striaţii transversale.**

> **Observaţie**
> Datorită **elementelor comune** dintre muşchiul striat cardiac şi, pe de o parte, muşchiul striat scheletic, iar pe de altă parte, muşchiul neted, în literatura de specialitate se consideră că muşchiul cardiac a evoluat în direcţia muşchiului scheletic, din muşchiul neted al sistemelor circulatorii primitive.

Această varietate intră în structura miocardului (tunica mijlocie a inimii) şi a venelor pulmonare la baza lor. Din punct de vedere **histogenetic,** se diferenţiază din **mezenchimul splanhnic** – teritoriul responsabil fiind denumit manta mioepicardică.

Scanned with OKEN Scanner

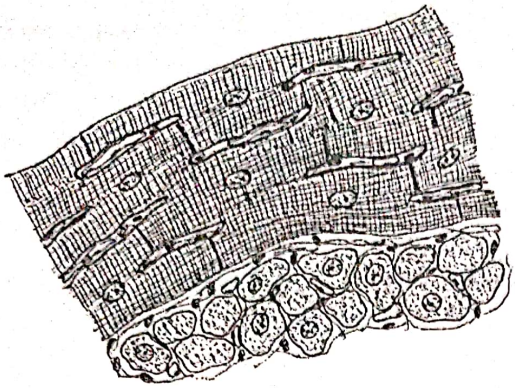


Fig. III.2.1. Ţesut muscular striat cardiac – secţiune longitudinală şi transversală – schemă în MO

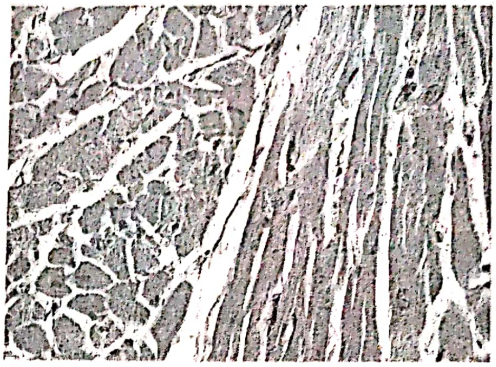


Fig. III.2.2. Ţesut muscular striat cardiac – secţiune longitudinală şi transversală (HE, x 200)

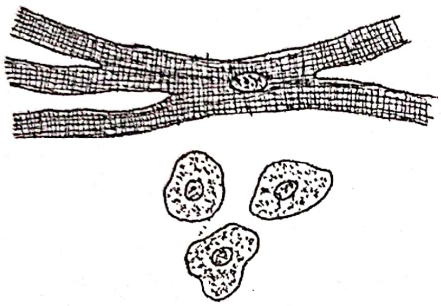


Fig. III.2.3. Celule musculare striate cardiace – secţiune longitudinală şi transversală – schemă în MO

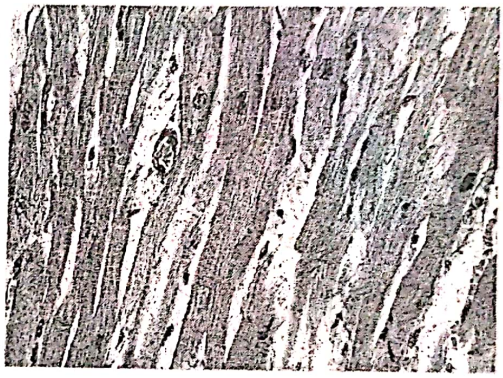


Fig. III.2.4. Celule musculare striate cardiace – secţiune longitudinală (HE, x 400)

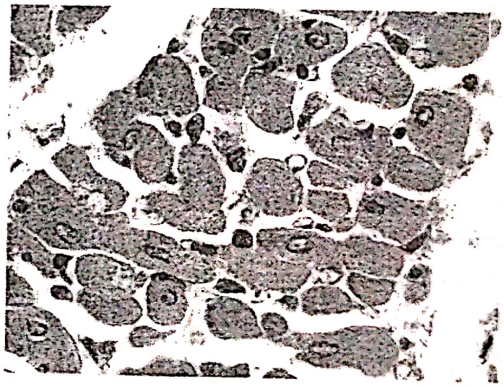


Fig. III.2.5. Celule musculare striate cardiace – secţiune transversală (HE, x 400)

Din punct de vedere funcţional, ţesutul muscular cardiac realizează contracţii ritmice în afara oricărui stimul nervos – **contracţii miogenice**, datorită proprietăţii celulelor de a realiza depolarizarea spontană ritmică a sarcolemei.

2.1. CELULA MUSCULARĂ STRIATĂ CARDIACĂ

Ţesutul muscular cardiac este format din **celule individualizate, mononucleate**, de formă aproximativ cilindrică alungită (80-100 µm lungime, 15-20 µm diametru), cu extremităţi bi sau trifide. Miocitele atriale au dimensiuni mai mici faţă de miocitele ventriculare.

Histoarhitectonic, celulele musculare striate cardiace sunt organizate cap la cap, sub formă de coloane celulare anastomozate într-o **reţea plexiformă**, cu mici spaţii care conţin ţesut conjunctiv, corespondentul perimisiumului. În mod convenţional, se acceptă termenul de fibră musculară cardiacă pentru un grup de celule (2-4) în coloană.

Din acest motiv, pe preparatele histologice celulele musculare cardiace se observă în grupe secţionate sub diverse incidenţe.

Aspectul de reţea este evident în secţiune longitudinală (fig. III.2.3, fig. III.2.4); în secţiune transversală, însă, celulele apar sub formă de mase citoplasmatice rotunde sau ovalare, centrate sau nu de nucleu (fig. III.2.3, fig. III.2.5).

Scanned with OKEN Scanner

Ţesutul conjunctiv asociat conduce elementele vasculare şi nervoase, precum şi sistemul excito-conductor; reţeaua de capilare, extrem de bine dezvoltată, înconjoară fiecare celulă musculară.

> **Observaţie**
> Pe baza observaţiilor microscopice iniţiale, ţesutul muscular cardiac a fost considerat în trecut drept un **sinciţiu**. Apariţia unor tehnici speciale de colorare şi apoi microscopia electronică au infirmat definitiv această concepţie.

2.1.1. MICROSCOPIE OPTICĂ

În secţiuni longitudinale citoplasma este acidofilă, cu striaţii caracteristice, iar nucleul unic este plasat central; perinuclear există o zonă de sarcoplasmă în care pot să apară mici incluzii lipidice sau de lipofuscină şi în care striaţiile transversale nu se observă (ceea ce a condus la ideea că miofibrilele ocolesc această zonă).

Principala caracteristică observabilă în microscopia optică este reprezentată de existenţa **discurilor intercalare** (**strii scalariforme**), colorate dens în HE şi foarte evidente în hematoxilină ferică. Ele reprezintă modalitatea de **joncţionare**, înalt specializată, dintre celulele musculare cardiace. Discurile apar ca benzi rectilinii cu orientare transversală şi o anumită repetitivitate; uneori, au aspect de linie frântă în unghi drept, amintind profilul treptelor unei scări. Întotdeauna aceste structuri apar în discul I.

2.1.2. ULTRASTRUCTURĂ ŞI ORGANIZARE MOLECULARĂ

Microscopia electronică a evidenţiat principalele caracteristici ale ţesutului muscular cardiac, existând asemănări şi deosebiri faţă de muşchiul striat scheletic (fig. III.2.6). Fiecare celulă posedă o sarcolemă, dublată de un strat de tipul membranei bazale. Sarcoplasma este mai abundentă şi conţine o cantitate importantă de **mioglobină** (justificată prin nevoia crescută de oxigen). **Miofilamentele contractile** au aceeaşi ultrastructură ca în celula musculară striată scheletică. Din punct de vedere molecular, în atrii lanţurile grele de **miozină** conţin în special **izoforma α**, în timp ce la nivelul ventriculilor predomină **izoforma β**.

În secţiuni longitudinale se remarcă în mod evident elementele constitutive ale **sarcomerelor**, întru totul similare celor din muşchiul scheletic. Totuşi, aranjamentul lor nu este uniform pe toată lungimea fibrei: miofilamentele ocolesc nucleul, rezultând un spaţiu perinuclear (echivalentul zonei din microscopia optică în care nu se observă striaţii) care conţine organitele celulare.

În secţiuni transversale miofibrilele nu apar individualizate, ci sub un aspect continuu, eventual dispersat de mitocondrii, ceea ce a dus la concluzia că separarea lor de către reticulul sarcoplasmatic şi sarcoplasmă nu se realizează în celula musculară cardiacă. Pentru acest motiv există autori care nu acceptă folosirea termenului de miofibrilă la muşchiul cardiac. Această idee este discutabilă, deoarece organizarea filamentelor contractile şi a celor de citoschelet este la fel cu cea din muşchiul scheletic. Acceptând noţiunea de miofibrilă cu semnificaţia ei morfo-funcţională, considerăm oportună utilizarea ei şi la muşchiul cardiac.

În succesiunea sarcomerelor, alternanţa discurilor A şi I este uneori întreruptă de mitocondriile orientate longitudinal şi de tubulii reticulului sarcoplasmatic (care va fi detaliat ulterior).

Organitele celulare sunt reprezentate de aparat Golgi, mitocondrii numeroase, incluzii de glicogen (în şiruri longitudinale, printre miofilamente, în discurile I), granule de lipofuscină (extrem de abundente la persoanele în vârstă).

Mitocondriile sunt localizate atât perinuclear, cât şi printre miofibrile (unde sunt mai mari şi cu creste evidente, aranjate în special în şiraguri, frecvent în vecinătatea incluziilor de glicogen); ele pot ocupa până la jumătate din volumul sarcoplasmei.

Reticulul sarcoplasmatic are, de asemenea, unele particularităţi: există o singură reţea într-un sarcomer, dispusă între cele două linii Z, care nu separă miofibrilele unele de altele; tubii sarcoplasmatici sunt mai puţin numeroşi, comparativ cu muşchiul scheletic, fiind prezenţi şi sub sarcolemă – din aceştia se desprind ramificaţii abundente care pătrund printre miofilamente, mai ales în vecinătatea discului A.

Scanned with OKEN Scanner

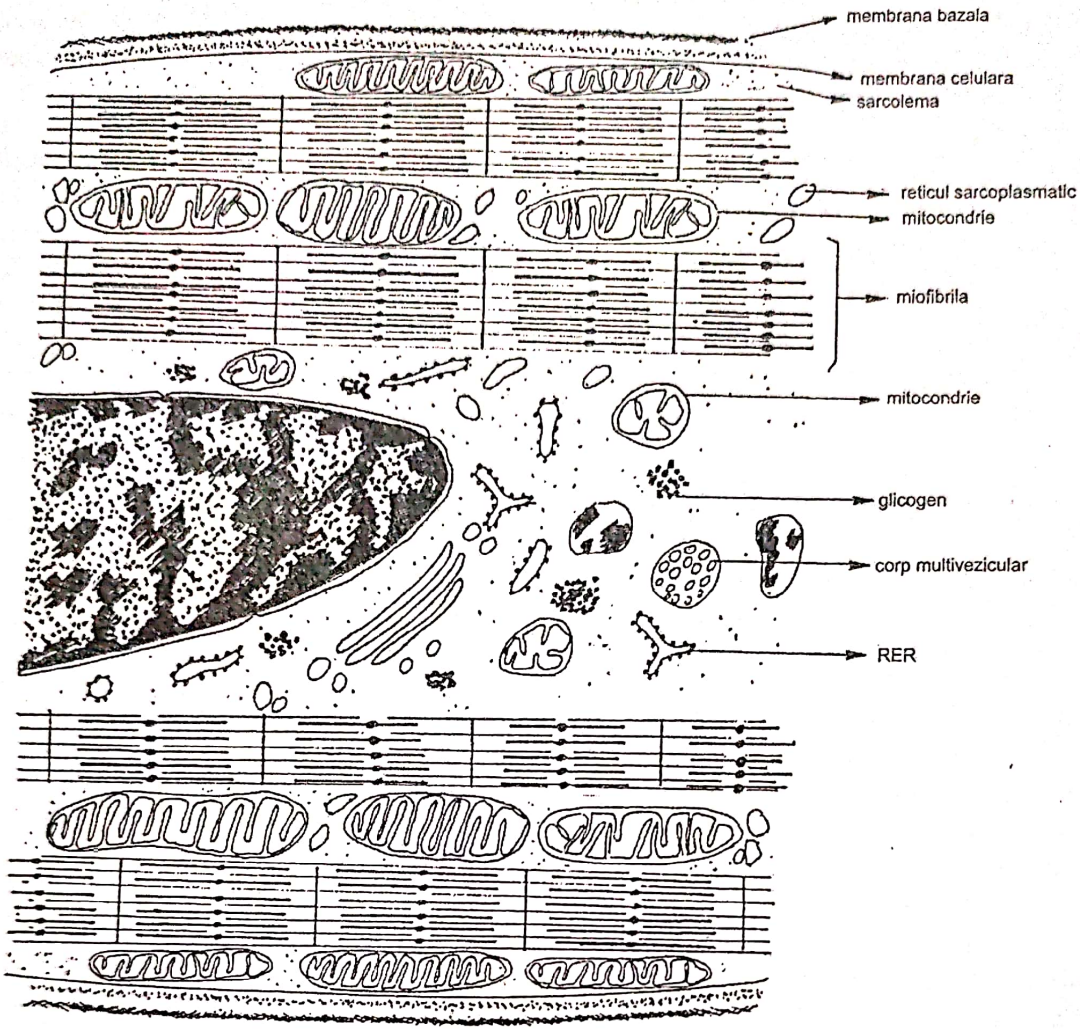


Fig. III.2.6. Celulă musculară striată cardiacă – ultrastructură – schemă după (Leclercq-Smekens et al., 1993)

Tubii T apar ca invaginaţii ale sarcolemei şi laminei externe la nivelul liniei Z şi sunt dispuşi printre extremităţile reticulului sarcoplasmatic; au un diametru mai mare (de două ori şi jumătate) comparativ cu cei din celula musculară striată scheletică şi uneori prezintă şi ramificaţii în unghi drept (paralel cu axul longitudinal al celulei), realizând astfel un sistem tubular transvers-axial. Sunt mai numeroşi la nivel ventricular decât atrial, unde sunt prezenţi numai în celulele musculare de dimensiuni mai mari.

Contactul dintre tubul T şi reticulul sarcoplasmatic implică structuri asemănătoare cisternelor terminale, dar mult mai mici, sub formă de **dilataţii saculare** (numite şi **saci joncţionali**); de aceea, relaţia între cele două sisteme este mai redusă, fiind limitată la zonele unde se evidenţiază picioare joncţionale. Într-un sarcomer, tubul T este flancat pe o singură latură de reticulul sarcoplasmatic corespunzător sarcomerului respectiv (pe cealaltă latură fiind flancat de reticulul sarcoplasmatic al sarcomerului vecin). Astfel, la nivelul celulei musculare cardiace nu există triade, ansamblul rezultat fiind numit **diadă** (fig. III.2.7).

Între tubii T şi dilataţiile saculare ale reticulului sarcoplasmatic există numeroase particule transmembranare numite **proteine de întindere** (*eng.* spanning-protein), cu rol în transmiterea excitaţiei. Proteine de întindere apar şi între expansiunile reticulului subsarcolemal şi sarcolemă, fiind implicate în conectarea acestora.

Scanned with OKEN Scanner

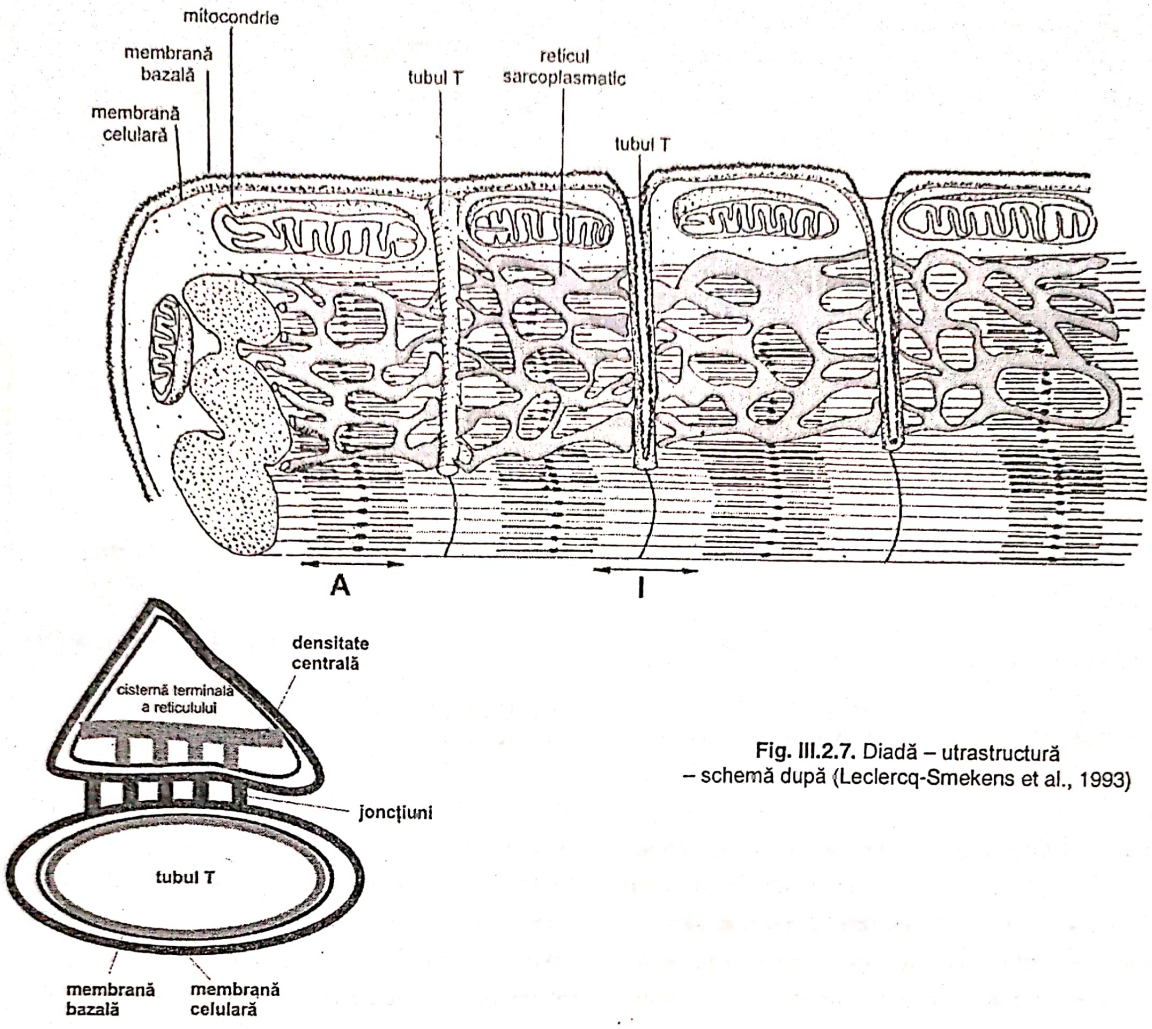


Fig. III.2.7. Diadă – utrastructură – schemă după (Leclercq-Smekens et al., 1993)

Datorită modalității de organizare a reticulului sarcoplasmatic, prin lipsa cisternelor terminale lungi și existența doar a dilatațiilor saculare, cantitatea de calciu prezentă intracelular este mai mică în comparație cu celula musculară scheletică. Rezerva de calciu este localizată doar în dilatațiile saculare (care conțin **calsechestrină** – proteină care menține calciul) și în reticulul subsarcolemal. Un alt element care intervine în menținerea concentrației scăzute de calciu este reprezentat de **proteinele anti-cărăuș sodiu-calciu** din sarcolemă, care cotransportă cei doi ioni în direcții opuse (unul împotriva gradientului de concentrație, celălalt invers) și care înlocuiesc ATP-aza calciu-dependentă. În momentul depolarizării, calciul intracelular eliberat este completat cu un influx de calciu extracelular.

Discurile intercalare (fig. III.2.8) reprezintă din punct de vedere ultrastructural (fig. III.2.9) o zonă de joncțiuni între extremitățile terminale ale celulelor musculare cardiace. În secțiune longitudinală, de-a lungul unei astfel de joncțiuni se pot distinge porțiuni transversale și porțiuni longitudinale. Porțiunea transversală este echivalentul regiunii verticale dintre treptele unei scări și este responsabilă de aspectul observabil în microscopia optică.

În microscopia electronică de înaltă rezoluție, apare la nivelul discului I, ca un spațiu intercelular electron-dens, aici evidențiindu-se structuri caracteristice de tip **fascia aderentă** și **desmozom**. Fascia aderentă realizează conexiunea între capetele celulelor, ancorând filamentele subțiri de actină din sarcomerele terminale la nivelul sarcolemei (devenind astfel echivalentul liniei Z); structura și funcția sa sunt similare cu zonula aderentă specifică țesutului epitelial (vezi subsecțiunea 1.2.2.2, din capitolul I – Țesutul epitelial). Desmozomii au rol în menținerea conexiunii intercelulare, împiedicând detașarea celulelor musculare unele de altele în timpul procesului de contracție; întăresc fascia aderentă.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. III.2.8. Discuri intercalare – miocard (hematoxilină ferică, x 400)

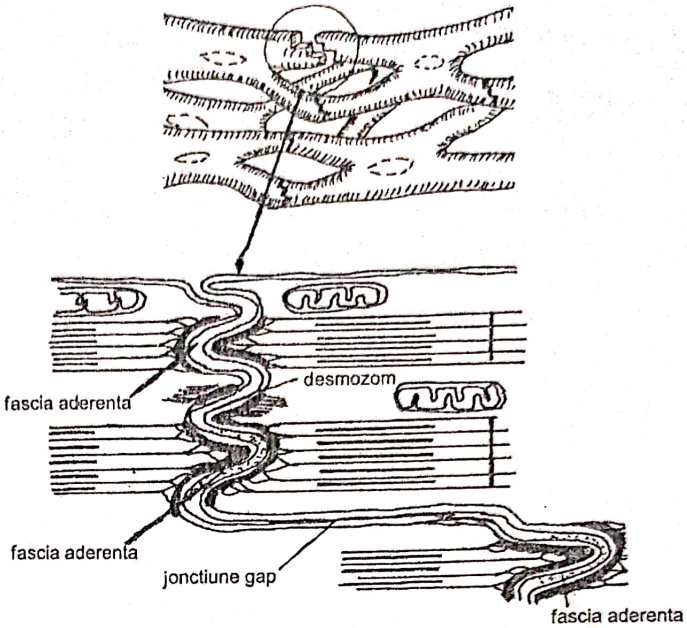


Fig. III.2.9. Disc intercalar – ultrastructură – schemă după (Leclercq-Smekens et al., 1993)

Într-o dispoziţie alternantă, porţiunea longitudinală (laterală) este echivalentul treptei propriu-zise a scării şi nu are corespondent în microscopia optică. În microscopia electronică, la acest nivel se relevă predominant ultrastructura caracteristică **joncţiunilor distanţate** (gap, nexus), alături de **desmozomi**. Prin joncţiunile distanţate se realizează transportul molecular, în special ionic, stabilindu-se o continuitate funcţională între celulele adiacente. Datorită localizării lor, aceste joncţiuni nu sunt supuse forţelor de contracţie musculară. Desmozomii solidarizează, şi în acest plan, extremităţile celulelor musculare cardiace.

În consecinţă, rezultă că extremităţile terminale ale celulelor miocardice nu sunt plane, ci prezintă o multitudine de proeminenţe şi depresiuni dispuse alternativ, care se întrepătrund cu structurile similare ale porţiunilor terminale din celulele vecine. De-a lungul unei celule miocardice nu există nici un fel de joncţiune. Acest sistem joncţional cap la cap asigură, pe de o parte, coeziunea intercelulară şi posibilitatea organizării în coloane celulare a miocardului (prin joncţiuni aderente şi ocludente), şi, pe de altă parte, o comunicare intercelulară (prin joncţiuni distanţate). Astfel, deşi individualitatea celulară structurală este indiscutabilă, funcţional celulele musculare miocardice se comportă ca un sinciţiu. Existenţa acestor joncţiuni a fost confirmată şi prin cercetările de biologie moleculară, care au permis identificarea proteinelor caracteristice (**α-actinină, vinculină, plakoglobină** etc.).

Observaţie

Celulele musculare cardiace nu au capacitate de regenerare deoarece nu există celule satelit. Odată instalată degenerarea şi moartea celulară (aşa cum se întâmplă în infarctul miocardic), procesul de reparare se realizează prin intermediul ţesutului conjunctiv, rezultând formarea unei cicatrici de tip fibros. Cu toate acestea, studii recente din literatura de specialitate sugerează că, în anumite condiţii, celulele musculare cardiace **se pot divide**; aceste afirmaţii se bazează pe prezenţa nucleilor în mitoză în celulele miocardice ale inimilor necropsiate, la indivizi care au beneficiat de transplant cardiac.

Deşi procentul celulelor în diviziune raportat este extrem de scăzut (0,1%), aceste date aduc în discuţie viitoare posibilităţi terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

Observaţie
În condiţii de efort susţinut, fibra musculară cardiacă reacţionează prin **hipertrofie** (creşterea cantitativă a componentelor structurale ale fiecărei celule). Studii cantitative au demonstrat că raportul capilare/fibre musculare este de circa două capilare la trei celule musculare. În condiţiile suprasolicitării fibrelor musculare cardiace, hipertrofia nu este însoţită de creşterea numărului de capilare; se ajunge, în consecinţă, într-un moment în care nevoile metabolice ale fibrei miocardice nu mai sunt satisfăcute, rezultatul fiind suferinţa metabolică a acestor fibre.

2.2. CELULA MIOENDOCRINĂ

În miocardul atrial (drept şi mai puţin stâng) microscopia electronică a evidenţiat **celule musculare** cu **caracter contractil** care prezintă la cei doi poli ai nucleului un număr variabil de granule electron-dense (0,3-0,4 μm), învelite în membrană, de tipul granulelor de secreţie. Investigaţii ulterioare au evidenţiat în interiorul acestor granule precursori ai unui grup de factori biologic activi de natură polipeptidică, denumiţi **factori natriuretici atriali** (**cardiodilatine, cardionatrine**) şi **cerebrali**, cu rol în reglarea volumului sanguin şi în menţinerea echilibrului hidro-electrolitic al fluidului extracelular. Acest grup de peptide este sintetizat ca prohormon, apoi este clivat în peptide mai mici, dintre care unul (CDD99-126) este prezent în sânge.

S-a dovedit că celulele musculare cardiace atriale acumulează estradiolul radioactiv, fapt care a dus la ideea că estrogenii modulează secreţia de factor natriuretic atrial. Prezenţa acestui hormon a mai fost evidenţiată în cantităţi mici în creier, septul interventricular, plămâni. Funcţional, factorul natriuretic atrial produce vasodilataţie, scăderea presiunii arteriale, diureză şi natriureză. Unele efecte sunt mediate prin inhibarea secreţiei de arginină-vasopresină (la nivelul hipofizei posterioare) şi de aldosteron (la nivelul corticosuprarenalei). Se consideră că este cel mai puternic natriuretic endogen. În sistemul nervos central s-au pus în evidenţă receptori pentru peptidul natriuretic atrial la nivelul structurilor implicate în menţinerea echilibrului hidroelectrolitic (endotelii capilare, plexuri coroide, vili arahnoidieni).

2.3. SISTEMUL CARDIAC DE CONDUCERE

Contracţia miocardului presupune o succesiune de fenomene contractile la nivelul întregii inimi, care determină eficienţa acesteia în vederea pompării sângelui în aparatul circulator.

Mecanismul contracţiei este similar celui din muşchiul scheletic, însă contracţia este **spontană** şi **intrinsecă**, celulele musculare cardiace având proprietatea de depolarizare spontană ritmică. Astfel, contracţia este generată şi transmisă printr-un ansamblu de celule care coordonează acest proces – **sistemul de conducere, sistemul cardionector** sau **sistemul excito-conductor.**

Acest sistem include: **nodulul sino-atrial, nodulul atrio-ventricular, fasciculul His** şi **reţeaua Purkinje.**

Nodulul sino-atrial este situat la joncţiunea venei cave superioare cu atriul drept. Are o formă alungită şi dimensiuni de 15-20 mm/1-3 mm. Structural, este alcătuit din ţesut conjunctiv bine vascularizat, în care se găsesc fibre musculare nodale, numite şi celule P (acest grup de miocite formând un "pacemaker" natural). Aceste celule musculare au dimensiuni mai mici şi ramificaţii terminale. Microscopia electronică relevă o sarcoplasmă bogată în mitocondrii, câteva miofibrile situate periferic şi numeroase incluzii de glicogen, tubii T şi reticulul sarcoplasmatic fiind absenţi. Sunt lipsite de discuri intercalare, între ele existând numeroase joncţiuni distanţate.

Nodulul atrio-ventricular, situat în porţiunea inferioară a septului interatrial, are o structură similară nodulului sino-atrial.

Între aceste două structuri, funcţional au fost recunoscute trei căi de transmitere numite **tracturi internodale** – anterior, mijlociu şi posterior. Din punct de vedere morfologic şi ultrastructural nu au putut fi observate însă caractere speciale, cu excepţia unor zone mai reprezentative de joncţiuni distanţate între miocitele atriale, componente ale căilor funcţionale de transmitere internodale.

Scanned with OKEN Scanner

Fasciculul His, situat în continuitatea nodulului atrio-ventricular, apare ca un grup de celule ce formează un mănunchi de fibre paralele de-a lungul septului interventricular. Celulele constitutive ale acestuia au morfologie asemănătoare celulelor nodale.

Reţeaua Purkinje se divide iniţial în ramura dreaptă şi stângă, apoi se ramifică subendocardic, conducând unda de depolarizare la miocitele contractile, prin intermediul joncţiunilor distanţate (gap). **Celulele** componente ale acestei reţele (celule Purkinje) au o formă globuloasă; în microscopia optică, în coloraţii de rutină, au o citoplasmă clară (fig. III.2.10), iar prin tehnici speciale se evidenţiază prezenţa glicogenului. Electrono-microscopic s-a constatat existenţa de multiple prelungiri citoplasmatice interdigitate cu ale celulelor vecine, câteva miofibrile dispuse periferic, o abundenţă de mitocondrii şi glicogen, numeroase joncţiuni distanţate; nu există tubi T şi nici discuri intercalare.

Între celulele reţelei Purkinje şi miocitele contractile s-au putut evidenţia forme celulare intermediare. Spre deosebire de ţesutul muscular striat scheletic, necesarul de calciu pentru contracţia cardiacă este asigurat şi pe seama unui influx din mediul extracelular. Calciul este preluat de către AMP-ul ciclic sub efectul adenil-ciclazei (care la rândul ei este activată de adrenalină), prin deschiderea unor canale de calciu.

2.4. INERVAŢIA ŢESUTULUI MUSCULAR STRIAT CARDIAC

Inervaţia ţesutului muscular cardiac este reprezentată exclusiv de **sistemul nervos autonom** (parasimpatic şi simpatic), care modulează ritmicitatea spontană a contracţiei miocardice. Stimularea simpatică determină creşterea frecvenţei impulsurilor spre celulele specializate, rezultând accelerarea ritmului contracţiei; stimularea parasimpatică are o acţiune contrară. În nodulii sino-atrial şi atrio-ventricular se găsesc corpuri neuronale vegetative şi terminaţii nervoase, în special amielinizate. Nu există structuri de tip sinaptic; terminaţiile nervoase au aspect varicos şi conţin vezicule electron-clare (acetilcolină) sau vezicule cu miez electron-dens (noradrenalină).

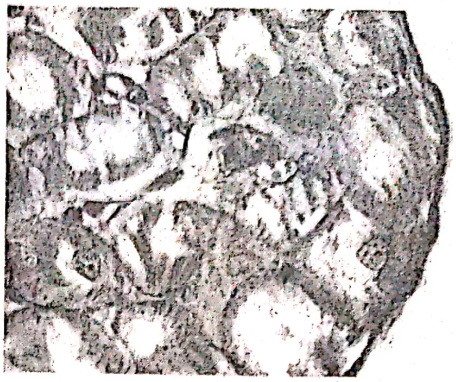


Fig. III.2.10. Celule Purkinje – strat subendocardic (HE, x 400)

3. ŢESUTUL MUSCULAR NETED

Ţesutul muscular neted este alcătuit din celule contractile numite **fibre musculare netede** sau **leiomiocite**.

Din punct de vedere **histogenetic** se diferenţiază din celulele mezodermului splanhnic, adiacent intestinului primitiv.

Histoarhitectonic, fibrele musculare netede pot să apară **izolate**, în stroma unor organe compacte (de exemplu, prostata), în centrul vilozităţilor intestinale (muşchiul Brücke) sau în cadrul ţesutului conjunctiv din anumite localizări (de exemplu, orbită, ligamente largi, scrot, penis, perineu, mamelon).

Mai rar, fibrele pot fi grupate în **fascicule** (muşchiul erector al firului de păr) sau în **benzi inelare** (muşchiul constrictor al pupilei).

Mai frecvent, însă, fibrele musculare netede se asociază, formând **tunici** organizate circular (vase sanguine) sau circular şi longitudinal (tub digestiv, din treimea medie a esofagului până la nivelul sfincterului anal intern) (fig. III.3.1, fig. III.3.2, fig. III.3.3).

La nivelul vezicii urinare, fibrele musculare netede realizează benzi organizate **plexiform**.

Alte localizări ale ţesutului muscular neted sunt: în pereţii canalelor excretorii ale glandelor anexe tubului digestiv, în cadrul sistemelor respirator (de la trahee până în apropierea alveolelor) şi uro-genital (predominant în uter), precum şi în unele capsule (de exemplu, splină, limfoganglioni).

Scanned with OKEN Scanner

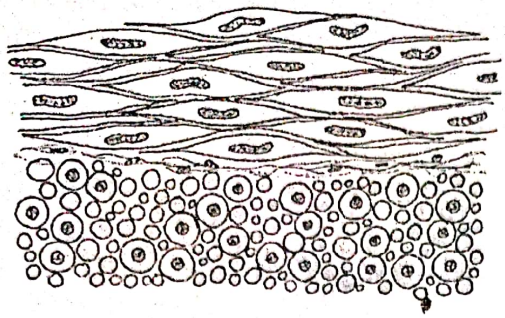


Fig. III.3.1. Ţesut muscular neted – secţiune longitudinală şi transversală – schemă în MO

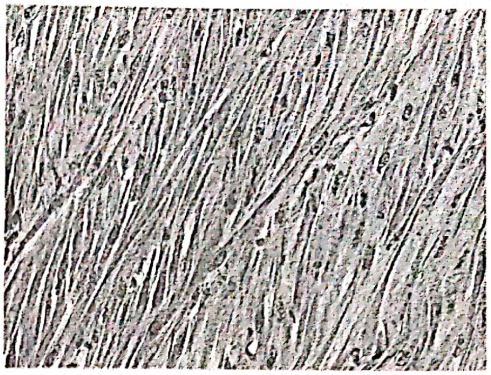


Fig. III.3.2. Ţesut muscular neted – secţiune longitudinală (HE, x 200)

Observaţie
Prin adaptări funcţionale pot să apară unele variaţii de la forma obişnuită, de exemplu, un aspect ramificat în vezica urinară, expansiuni mai ales laterale în alte organe.

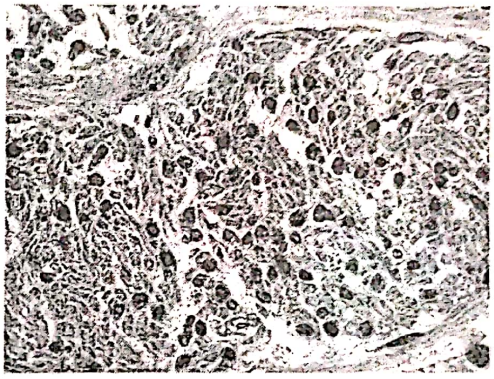


Fig. III.3.3. Ţesut muscular neted – secţiune transversală (HE, x 200)

În organizarea fasciculară, în secţiune longitudinală, aspectul caracteristic se datorează faptului că fibrele musculare netede se asociază astfel încât extremităţile efilate vin în raport de intimă vecinătate cu porţiunile centrale mai dilatate ale celulelor vecine.

În secţiune transversală, celulele apar poliedrice, cu diametre variate (în funcţie de locul de secţionare) şi prezintă un nucleu central rotund, sau acesta poate să lipsească (în acest caz, zona secţionată corespunde extremităţilor efilate).

3.1. CELULA MUSCULARĂ NETEDĂ

Fibra musculară netedă este o celulă mononucleată, de formă alungită, cu o zonă centrală mai proeminentă şi extremităţi efilate (fuziformă) (fig. III.3.4). Dimensiunile celulei variază de la 20 μm lungime în peretele vaselor până la 400-500 μm lungime în uterul gestant; grosimea este de 4-10 μm.

3.1.1. MICROSCOPIE OPTICĂ

Citoplasma este omogenă, acidofilă, lipsită de striaţii (fig. III.3.4, fig. III.3.5). Nucleul alungit, uneori bastoniform, este situat central şi poate prezenta nucleoli; cromatina apare frecvent dispersată în grunji, la periferie; forma nucleului este câteodată comparabilă cu un tirbuşon, datorită tehnicii de prelucrare histologică – celula contractându-se în timpul fixării.

Prin coloraţii speciale se poate evidenţia o structură de tipul membranei bazale (lamina externa) şi o fină reţea de fibre reticulare, ataşate membranei plasmatice, cu rol în controlarea forţei de contracţie.

3.1.2. ULTRASTRUCTURĂ ŞI ORGANIZARE MOLECULARĂ

Organitele comune sunt grupate în jurul celor doi poli ai nucleului.

Electrono-microscopic (fig. III.3.6) se evidenţiază mitocondrii, câteva cisterne de reticul endoplasmatic, ribozomi liberi, un complex Golgi şi câţiva lizozomi. În unele fibre se pot observa incluzii de glicogen şi uneori de lipofuscină.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. III.3.4. Celule musculare netede – secţiune longitudinală şi transversală – schemă în MO

Fig. III.3.5. Celule musculare netede – secţiune longitudinală (HE, x 400)

Citoplasma conţine **miofilamente subţiri** şi **groase**, reprezentând aparatul contractil al celulei, alături de **filamente intermediare** care constituie citoscheletul.

Filamentele contractile sunt dispuse într-o reţea ce sugerează un tip cristalin, fără a forma miofibrile, iar raportul actină-miozină este de 12-14/1.

Miofilamentele groase de **miozină** au aproximativ 1,5 µm lungime şi 15 nm diametru, sunt mai scurte şi prezintă, pe toată lungimea lor – inclusiv în porţiunea centrală – capetele globuloase ale moleculei (meromiozina grea). Acest aranjament permite contactul dintre miozină şi actină pe o suprafaţă mai mare, şi, consecutiv, realizarea de contracţii prelungite, comparativ cu celula musculară striată.

Miofilamentele sunt foarte labile, disociază uşor, astfel încât sunt dificil de menţinut; identificarea lor necesită tehnici speciale de prelucrare.

Molecula de miozină este asemănătoare cu cea din muşchiul striat (două lanţuri grele, patru lanţuri uşoare), dar există **izoforme specifice** pentru muşchiul neted. Fosforilarea unuia din cele două tipuri de lanţuri uşoare se face prin miozin-kinaza lanţului uşor şi iniţiază contracţia.

Miofilamentele subţiri au aproximativ 4,5 µm lungime şi 4-8 nm diametru şi sunt formate din **actină** şi **tropomiozină**; nu conţin troponină, aceasta fiind înlocuită cu **caldesmona** (greutate moleculară 120-150 kDa) care se cuplează cu actina F, ocupând situsul de legare cu miozina. Pentru actină, ca şi în cazul miozinei, există **izoforme specifice** muşchiului neted.

Alte molecule asociate aparatului contractil sunt **calmodulina**, **α-actinina** şi **miozin-kinaza** lanţului uşor. Calmodulina este o moleculă proteică cu greutate de 17 kDa, cu afinitate pentru ionii de calciu; este echivalentul subunităţii TnC a troponinei din muşchiul striat scheletic; în urma cuplării cu calciul, calmodulina se leagă de caldesmonă pe care o fosforilează şi, consecutiv, facilitează decuplarea ei de actina F.

Filamentele intermediare, de aproximativ 10 nm diametru, sunt reprezentate de **desmină** în muşchii viscerali şi **vimentină** şi desmină în muşchii vasculari. La acestea se adaugă, ca şi component al citoscheletului, alte filamente subţiri de actină. Tot în cadrul citoscheletului, în masa citoplasmatică există **corpi denşi** (plăci de aderenţă) care conţin proteine specializate, în principal **α-actinină**; sunt corespondentul liniilor Z din sarcomerul muşchiului striat. Corpii denşi sunt în general zone electron-dense mici (100-300 nm), izolate, cu formă neregulată, dar pot să apară şi ca zone liniare. Aspectul lor diferă însă în raport cu incidenţa planului de secţiune, iar literatura de dată recentă atestă că, în fapt, corpii denşi sunt structuri ramificate, edificând tridimensional o reţea anastomozată. Submembranar se constată de asemenea **plăci** electron-dense care conţin **vinculină** şi **talină**. Filamentele subţiri şi cele intermediare se întretaie între ele, fiind orientate oblic şi longitudinal şi se ancorează pe corpii denşi, care la rândul lor, se ataşează la plăcile submembranare ale sarcolemei.

Din loc în loc, de-a lungul celulei musculare netede apar **joncţiuni distanţate** (nexus, gap); la acest nivel lipseşte structura de membrană bazală. Între joncţiunile distanţate, la nivelul plăcilor submembranare se găsesc **integrine**, iar intracitoplasmatic, **vinculină** şi **talină**. Restul membranei plasmatice prezintă o multitudine de invaginaţii, numite **caveole**. În citoplasma submembranară există vezicule dispersate printre

Scanned with OKEN Scanner

elementele reticulului sarcoplasmatic. Fibra musculară netedă nu posedă tubi T, rolul acestora fiind îndeplinit de sistemul de caveole, vezicule şi reticul sarcoplasmatic. La nivelul caveolelor s-au pus în evidenţă ioni de calciu, sodiu, potasiu şi magneziu, iar în sarcotubuli – calsechestrină. Caveolele, veziculele şi sarcotubulii captează calciul extracelular şi îl eliberează în momentul depolarizării celulare, fiind preluat de calmodulină. În aceste zone a fost evidenţiat un **complex distrofină-glicoproteine**, care prezintă receptori pentru laminină.

Pe suprafaţa fibrei musculare netede au fost identificaţi numeroşi receptori pentru adrenalină-noradrenalină (α1, α2, β), histamină, serotonină, aldosteron, LDL, bradikinină, prostaglandine, acetilcolină, angiotensină. Există, de asemenea, canale de calciu (voltaj şi receptor dependente), precum şi canale de potasiu.

Datorită prezenţei organitelor celulare specializate pentru sinteză (aparat Golgi, RER bine dezvoltat, situate perinuclear), se admite acum că celula musculară netedă îndeplineşte şi **rol secretor**. Astfel, toate fibrele musculare netede sunt capabile să sintetizeze colagen de tip III şi IV, laminină, elastină şi molecule de matrice extracelulară (proteoglicani). În mod particular, în localizarea vasculară şi uterină, celulele elaborează cantităţi mari de colagen de tip I şi elastină, motiv pentru care unele şcoli de histologie diferenţiază un **fenotip secretor** (în care sunt încadrate aceste celule) şi un **fenotip contractil** (pentru celelalte localizări, în care capacitatea de contracţie este trăsătura funcţională predominantă).

Observaţie
Celulele musculare netede au capacitate de **diviziune**, manifestată în condiţii fiziologice şi patologice. În condiţii fiziologice, exemplul clasic este uterul, la nivelul căruia celulele se multiplică, sub control hormonal, atât periodic, în timpul ciclului menstrual, cât şi în cazul unei sarcini. Un alt exemplu de localizare în care celulele musculare proliferează în mod constant este tubul digestiv (tunica musculară a stomacului şi colonului). Pentru sistemul circulator, menţinerea necesarului de elemente musculare se face atât prin proliferarea celor existente, cât şi pe seama celulelor mezenchimale nediferenţiate din adventice, a celulelor endoteliale sau a pericitelor care, în anumite condiţii, se pot diferenţia înspre linia musculară.

Celulele musculare netede pot suferi, în condiţii fiziologice şi patologice, un proces de hipertrofie. Un exemplu este din nou uterul în sarcină, care, pe lângă procesul de multiplicare celulară, suferă şi o hipertrofie fiziologică (estrogenii stimulând producerea intracelulară de actină şi miozină). În condiţii patologice, de exemplu, în cazuri de suprasolicitare mecanică generată de stenoze la nivelul tubului digestiv, se produce o hipertrofie "în amonte".

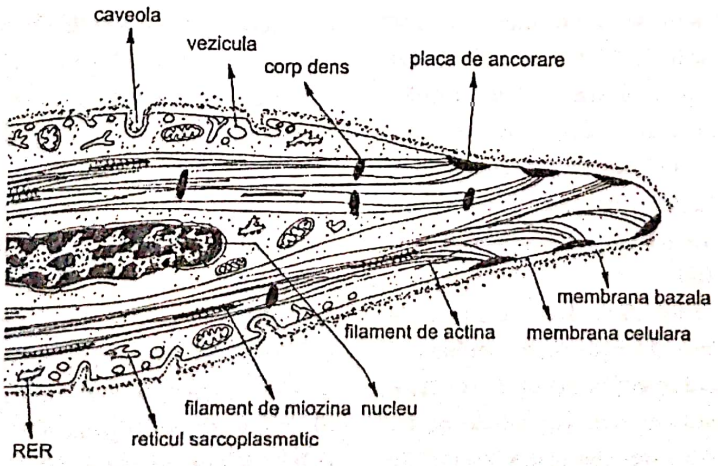


Fig. III.3.6. Celulă musculară netedă – ultrastructură – schemă după (Leclercq-Smekens et al., 1993)

Scanned with OKEN Scanner

3.2. CONTRACŢIA CELULEI MUSCULARE NETEDE

Muşchiul neted prezintă o **activitate contractilă spontană**, în absenţa impulsurilor nervoase. Astfel, celulele musculare posedă o capacitate **intrinsecă** de generare a stimulilor, iar conducerea acestora se realizează din celulă în celulă, pe calea multiplelor joncţiuni distanţate.

Contracţia are un nivel mai scăzut şi prezintă o anume ritmicitate. Legea "totul sau nimic" nu este valabilă la acest nivel, deoarece fibra se poate contracta în totalitate, sau numai parţial, într-o anumită zonă.

Fibra musculară netedă se contractă lent dar susţinut (timp mai îndelungat), realizând o scurtare până la 1/4 din lungime. Aceste caracteristici se explică în parte prin lungimea mai mare a filamentelor de actină, care sunt ancorate pe corpii denşi.

Ca şi la muşchiul striat, pentru declanşarea contracţiei este necesară creşterea concentraţiei intracelulare de ioni de calciu. Ionii de calciu eliberaţi din caveole se fixează de calmodulină; complexul calciu-calmodulină activează miozin-kinaza lanţurilor uşoare, ceea ce duce la fosforilarea unuia dintre acestea şi la cuplajul actină-miozină care determină contracţia. Izoforma miozinei muşchiului neted se ataşează actinei numai după fosforilarea lanţurilor uşoare. Deoarece fosforilarea are loc lent, contracţia va dura mai mult, în comparaţie cu celula musculară striată.

Cuplajul actină-miozină conduce la activarea ATP-azei miozinice (actin-dependente) şi la hidroliza ATP-ului (similar muşchiului striat). Consumul de ATP este mai scăzut (10% din consumul realizat într-o celulă musculară striată), şi acest fapt determină durata lungă a contracţiei. Mecanismul glisării are loc, dar dispoziţia filamentelor de actină ataşate în mod circumferenţial pe corpii denşi va determina o formă globuloasă a celulei.

Scăderea concentraţiei de calciu conduce la decuplarea ionilor de calciu de calmodulină şi inactivarea miozin-kinazei lanţului uşor. Ca urmare a defosforilării lanţurilor uşoare, situsul de legare pentru actină devine din nou mascat şi muşchiul intră în repaus.

În afară de canalele de calciu voltaj-dependente, care asigură transportul majorităţii ionilor de calciu, există şi canale de calciu ligand-dependente, care funcţionează sub control hormonal: oxitocină şi ADH (de la nivelul hipofizei posterioare), adrenalina, noradrenalina (de la nivelul medulosuprarenalei), peptide entero-endocrine.

În anumite localizări (de exemplu, tub digestiv, căi genitale masculine), datorită organizării în tunici, muşchiul are o anumită autoritmicitate şi se contractă sub forma unei unde, determinând peristaltismul. În alte localizări (de exemplu, vezica urinară, vezicula biliară, uter), muşchiul se contractă ca un întreg, rezultând mişcări de evacuare. La nivelul sistemului arterial, celulele musculare se află într-o stare de contracţie parţială, denumită tonus muscular; acesta este influenţat în sensul creşterii (vasoconstricţie) de substanţe ca adrenalina, noradrenalina, vasopresina, angiotensina, iar scăderea tonusului (vasodilataţia) este indusă de substanţe ca bradikinina şi unele prostaglandine.

3.3. INERVAŢIA ŢESUTULUI MUSCULAR NETED

Muşchiul neted este inervat prin intermediul **sistemului nervos autonom**; fibrele nervoase simpatice şi parasimpatice sunt, în general, dificil de diferenţiat.

La nivelul fibrelor musculare netede nu se formează o **joncţiune neuro-musculară** cu caractere morfologice distincte, ca în cazul fibrelor musculare striate scheletice. Fibrele nervoase pot fi identificate în vecinătatea fibrelor musculare, în ţesutul conjunctiv, fiind separate de acestea printr-o distanţă care variază de la 10 până la 200 µm. Acest tip de contact neuro-muscular este denumit **sinapsă "en passant"**, iar dilatările din terminaţiile fibrelor nervoase, care conţin veziculele sinaptice cu neurotransmiţători – "bouton en passant".

Conform datelor recente din literatura de specialitate, prin microscopie electronică au fost identificate **trei tipuri de vezicule sinaptice: mici electron-clare** (colinergice, conţinând acetilcolină), **mici electron-dense** (adrenergice,

Scanned with OKEN Scanner

conţinând noradrenalină) şi **mari, electron-dense** (purinergice). Odată eliberaţi din vezicule, neurotransmiţătorii vor traversa spaţiul existent până la fibra musculară. Activitatea lor diferă în raport cu muşchiul: în anumite localizări noradrenalina stimulează, iar acetilcolina inhibă contracţia, în alte localizări ele acţionează invers. Terminaţiile nervoase lipsite de vezicule sinaptice, dar cu numeroase mitocondrii, sunt, cel mai probabil, senzitive.

În ţesutul muscular neted sunt descrise **două tipuri de inervaţie**, pentru **muşchiul unitar** şi, respectiv, **multiunitar**, cu implicaţii funcţionale diferite.

Muşchiul neted unitar este prezent la nivelul viscerelor cavitare sau tubulare (tub digestiv, salpinge etc.). La acest nivel, celulele musculare au o inervaţie autonomă, simpatică şi parasimpatică, implicată în special în modularea intensităţii contracţiei spontane. Aici, puţine celule musculare stabilesc contacte neuro-musculare directe, iar de la acestea, unda de contracţie se transmite prin joncţiunile distanţate.

Muşchiul neted multiunitar se găseşte localizat în peretele arterelor mari, corpii ciliari, iris şi canalul deferent. La acest tip de muşchi fiecare fibră este inervată de terminaţii postganglionare autonome prin sinapse "en passant", ceea ce determină contracţii rapide şi precise. Conducerea impulsului nervos prin joncţiunile distanţate nu este pe deplin confirmată.

Unele şcoli de histologie acceptă şi existenţa unui tip intermediar, în cadrul căruia aproximativ 30-60% din celule (considerabil mai mult decât în muşchiul unitar) sunt inervate individual.

3.4. ALTE ELEMENTE CONTRACTILE

Celulele mioepiteliale intră în structura glandelor exocrine de origine ectodermică (glande salivare, glande mamare, glande lacrimale, glande sudoripare). Ele se găsesc situate adiacent adenomerelor şi canalelor excretoare ale acestor glande. Pe preparatele de rutină sunt mai greu de observat. Prin microscopie electronică au fost evidenţiate filamente contractile cu o dispoziţie similară celei din fibra musculară netedă şi joncţiuni de tipul desmozomilor.

Imunohistochimia a identificat filamente de actină şi miozină, alături de filamente intermediare de desmină. Funcţional, aceste celule se găsesc sub controlul sistemului autonom şi, prin contracţia lor, favorizează eliminarea produşilor de secreţie. Cu toate că există o serie de elemente comune, mecanismul de contracţie al acestor celule nu este identic cu cel al celulei musculare netede. Astfel de celule mioepiteliale sunt întâlnite şi la nivelul irisului.

Fibromioblastul este descris ca o celulă fuziformă, analogă fibroblastului, menţinând capacitatea de sinteză de molecule de matrice extracelulară şi adăugând capacitatea contractilă. Microscopia electronică a demonstrat prezenţa elementelor contractile, iar imunocitochimia – a desminei. Celula nu este învelită de un material de tipul membranei bazale. Se consideră că joacă rol în procesele de reparare şi cicatrizare, iar fiziologic, în procesul de erupţie dentară.

Pericitele apar ca celule fuziforme, în relaţie strânsă cu elementele vasculare, înconjurând capilarele şi venulele postcapilare. Celula are propria membrană bazală, care poate fuziona cu membrana bazală a celulelor endoteliale. Corpul celular prezintă prelungiri primare lungi şi prelungiri secundare. Prelungirile primare sunt dispuse în axul lung al vasului, din ele detaşându-se prelungirile secundare, care înfăşoară capilarul, formând, posibil, joncţiuni gap cu celulele endoteliale. Microscopia electronică relevă complex Golgi de dimensiuni reduse, RER şi mitocondrii prezente, microtubuli şi filamente care se extind în prelungiri. Celula prezintă caracteristici ale celulelor muşchiului neted şi ale celulelor endoteliale: conţin tropomiozină, izomiozină şi protein-kinază, elemente legate de contracţia care reglează fluxul sanguin prin capilare.

Sunt considerate o populaţie celulară cu caractere de mezenchim restant, cu capacităţi proliferative şi de diferenţiere, implicate în procesul de reparare tisulară. Ele nu reprezintă însă o populaţie omogenă – unele păstrează capacitatea pluripotentă de transformare, altele devin elemente cu potenţial contractil, intervenind în hemodinamica microcirculaţiei.

Mai mult, se sugerează că, în anumite condiţii, se pot diferenţia în alte celule; date din literatura de specialitate susţin faptul că, ulterior unei leziuni,

Scanned with OKEN Scanner

pericitele pot deveni celule musculare netede şi celule endoteliale, în pereţii arteriolelor şi venulelor.

Celulele mioide localizate la nivelul tubilor seminiferi, într-o dedublare a membranei bazale, au, de asemenea, funcţie contractilă.

Celulele mioepitelioide sunt celule musculare netede modificate, cu proprietăţi secretoare de tip endocrin. Citoplasma lor conţine miofilamente contractile şi numeroase granule de secreţie care conţin, în principal, renină. Sunt prezente în aparatul juxtaglomerular (arteriola aferentă a corpusculului renal).

Celulele din perinerv (vezi secţiunea 7.1, capitolul IV – Ţesutul nervos) prezintă, de asemenea, capacitate contractilă.

Scanned with OKEN Scanner

pericitele pot deveni celule musculare netede şi celule endoteliale, în pereţii arteriolelor şi venulelor.

Celulele mioide localizate la nivelul tubilor seminiferi, într-o dedublare a membranei bazale, au, de asemenea, funcţie contractilă.

Celulele mioepitelioide sunt celule musculare netede modificate, cu proprietăţi secretoare de tip endocrin. Citoplasma lor conţine miofilamente contractile şi numeroase granule de secreţie care conţin, în principal, renină. Sunt prezente în aparatul juxtaglomerular (arteriola aferentă a corpusculului renal).

Celulele din perinerv (vezi secţiunea 7.1, capitolul IV – Ţesutul nervos) prezintă, de asemenea, capacitate contractilă.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul IV

Țesutul Nervos

1. NEURONUL 155

1.1. CORPUL NEURONULUI 155

1.2. DENDRITELE 158

1.3. AXONUL 159

1.4. CLASIFICAREA NEURONILOR 161

2. FIBRELE NERVOASE 163

2.1. FIBRA NERVOASĂ MIELINIZATĂ 164

2.1.1. CARACTERISTICI ÎN CADRUL SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC 164
2.1.1.1. Aspecte histologice şi biochimice 165
2.1.1.2. Formarea tecii de mielină 166
2.1.2. CARACTERISTICI ÎN CADRUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL 168
2.1.3. ROLUL TECII DE MIELINĂ 168

2.2. FIBRA NERVOASĂ AMIELINIZATĂ 169

3. SINAPSELE NEURONALE 169

3.1. STRUCTURA ŞI ULTRASTRUCTURA SINAPSEI 171

3.2. HISTOFIZIOLOGIA SINAPSEI 172

4. CELULELE DE SUSȚINERE 174

4.1. ASTROCITUL 175

4.2. OLIGODENDROCITUL 176

Scanned with OKEN Scanner

4.3. MICROGLIA 176
4.4. CELULELE EPENDIMARE 177
5. HISTOFIZIOLOGIA ȚESUTULUI NERVOS 177
5.1. FUNCȚIA DE SINTEZĂ 177
5.2. PRODUCEREA IMPULSULUI NERVOS 178
5.3. TROFICITATEA ŞI REGENERAREA 179
6. ELEMENTE DE HISTOGENEZĂ A ȚESUTULUI NERVOS 181
7. COMPONENTELE SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC 183
7.1. NERVUL PERIFERIC 183
7.2. GANGLIONII NERVOŞI 185
7.2.1. GANGLIONII SPINALI 185
7.2.2. GANGLIONII AUTONOMI 187
7.2.2.1. Ganglionii autonomi simpatici 187
7.2.2.2. Ganglionii autonomi parasimpatici 188
8. COMPONENTELE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL 188
8.1. MĂDUVA SPINĂRII 188
8.1.1. SUBSTANȚA CENUŞIE 189
8.1.2. SUBSTANȚA ALBĂ 191
8.2. TRUNCHIUL CEREBRAL 191
8.2.1. SUBSTANȚA CENUŞIE 192
8.2.2. SUBSTANȚA ALBĂ 193
8.3. CEREBELUL 193
8.3.1. CORTEXUL CEREBELOS 194
8.3.1.1. Celulele cortexului cerebelos 194
8.3.1.2. Fibrele agățătoare şi fibrele musciforme 196
8.3.1.3. Organizarea straturilor 197
8.3.2. SUBSTANȚA ALBĂ 198
8.3.3. NUCLEII CEREBELOŞI 198
8.4. DIENCEFALUL 198
8.4.1. TALAMUSUL 198
8.4.2. SUBTALAMUSUL 199
8.4.3. HIPOTALAMUSUL 200
8.4.3.1. Substanța cenuşie 200
8.4.3.2. Substanța albă 202
8.4.4. EPITALAMUSUL 202

Scanned with OKEN Scanner

8.5. EMISFERELE CEREBRALE 203
8.5.1. CORTEXUL CEREBRAL 203
8.5.1.1. Celulele cortexului cerebral 204
8.5.1.2. Orğanizarea straturilor 208
8.5.2. SUBSTANŢA ALBĂ 209
8.5.3. GANGLIONII BAZALI 209

8.6. ÎNVELIŞURILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL 211
8.6.1. DURA MATER 211
8.6.2. ARAHNOIDA 212
8.6.3. PIA MATER 213
8.6.4. PLEXURILE COROIDE ŞI LICHIDUL CEFALO-RAHIDIAN 213

8.7. VASCULARIZAŢIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL. BARIERA HEMATO-ENCEFALICĂ 215

9. SISTEMUL NERVOS SOMATIC ŞI AUTONOM 216

9.1. SISTEMUL NERVOS SOMATIC 216

9.2. SISTEMUL NERVOS AUTONOM 216
9.2.1. SISTEMUL NERVOS SIMPATIC 217
9.2.2. SISTEMUL NERVOS PARASIMPATIC 218
9.2.3. SISTEMUL NERVOS ENTERIC 219

Scanned with OKEN Scanner

Ţesutul nervos este un ţesut înalt specializat, având ca proprietăţi fundamentale **excitabilitatea**, **conductibilitatea** şi **comunicarea intercelulară** prin intermediul unor joncţiuni cu caracter particular, numite **sinapse**. Aceste proprietăţi permit ţesutului nervos să realizeze recepţia, prelucrarea, stocajul şi transportul informaţiei din exterior şi din interior. În acelaşi timp, ţesutul nervos integrează şi coordonează răspunsul faţă de stimulii recepţionaţi, pe care îi transformă în potenţial electric generator de **impuls nervos**. Element esenţial al sistemului nervos, ţesutul nervos asigură comunicarea între diferitele componente ale organismului, precum şi comunicarea acestuia cu mediul exterior.

Din punct de vedere **histologic**, în alcătuirea ţesutului nervos există **două tipuri celulare**, **neuronii** şi **celulele de susţinere**, cu **origine ectodermică (neuroectoderm)**. Prin particularităţile lor, atât neuronii, cât şi celulele de susţinere participă în egală măsură la menţinerea integrităţii şi asigurarea funcţiilor ţesutului nervos.

În ontogeneză neuronii se specializează pentru anumite funcţii. Unii îşi dezvoltă capacitatea de a prelua diverşi stimuli externi sau interni, devenind neuroni receptori (exteroceptori, interoceptori, proprioceptori), iar alţii capacitatea de a genera/prelua şi transmite impulsuri spre organele ţintă (muşchi, glande), devenind neuroni motori. Între aceste două tipuri de neuroni se realizează un sistem de comunicaţii de tip reţea sau lanţ, prin intermediul neuronilor de asociaţie.

Sistemul nervos este alcătuit din **două** mari **componente**, **sistemul nervos central** (creierul, măduva spinării) şi **sistemul nervos periferic** (nervii cranieni, nervii spinali, nervii periferici şi ganglionii corespunzători, alături de terminaţii specializate), fiecare dintre structurile lor fiind caracterizate printr-o histoarhitectonică specială.

La nivelul sistemului nervos periferic se diferenţiază o **componentă senzorială** sau **aferentă**, responsabilă de primirea impulsurilor şi transmiterea lor la nivel central, reprezentată de **nervii senzitivi** şi o **componentă motorie** sau **eferentă**, responsabilă de conducerea impulsurilor spre organele ţintă, reprezentată de **nervii motori**.

La nivelul sistemului nervos central, deşi ţesutul nervos conţine numeroase capilare, nu este însoţit de ţesut conjunctiv, realizând un ţesut aşa-zis "pur" (asemănător, din acest punct de vedere, cu ţesutul epitelial de tapetare). În sistemul nervos periferic este prezentă însă asocierea cu ţesutul conjunctiv.

Din punct de vedere **funcţional**, sistemul nervos este împărţit în **două subdiviziuni**: **sistemul nervos somatic** şi **sistemul nervos autonom**.

Sistemul nervos somatic asigură inervaţia senzitivă şi motorie a musculaturii scheletice, iar sistemul nervos autonom – inervaţia motorie a musculaturii netede, musculaturii cardiace şi a glandelor, precum şi inervaţia senzitivă de la organele interne.

1. NEURONUL

Neuronul este considerat unitatea morfo-funcţională a ţesutului nervos. Sistemul nervos uman însumează un număr de 10^{10}-10^{11} neuroni, care nu au capacitate de diviziune.

Din punct de vedere morfologic (fig. IV.1.1), neuronul prezintă un **corp celular** cu forme diferite şi **prelungiri citoplasmatice**, cu lungimi diferite. Aceste **prelungiri** sunt de **două tipuri**:

- **aferente**, numite **dendrite** – de cele mai multe ori multiple, scurte şi ramificate; au rolul de a transmite impulsul nervos de la periferie la corpul celular;
- **eferente**, numite **axoni** – prelungiri unice lungi ce emit colaterale de-a lungul traiectului şi care în porţiunea terminală realizează frecvent o arborizaţie numită telodendron, la nivelul căreia se realizează sinapsa; au rolul de a conduce impulsul nervos de la corp la sinapsă.

Prelungirile citoplasmatice axonale şi dendritice sunt numite generic **cilindrax**.

1.1. CORPUL NEURONULUI

Corpul neuronului (pericarion sau soma) are dimensiuni diferite (50-150 μm) şi forme variate şi conţine un nucleu unic, situat central (excepţie fac unii neuroni din ganglionii autonomi, care sunt binucleaţi).

Citoplasma este abundentă în neuronii mari şi mijlocii şi în cantitate redusă în neuronii mici.

Scanned with OKEN Scanner

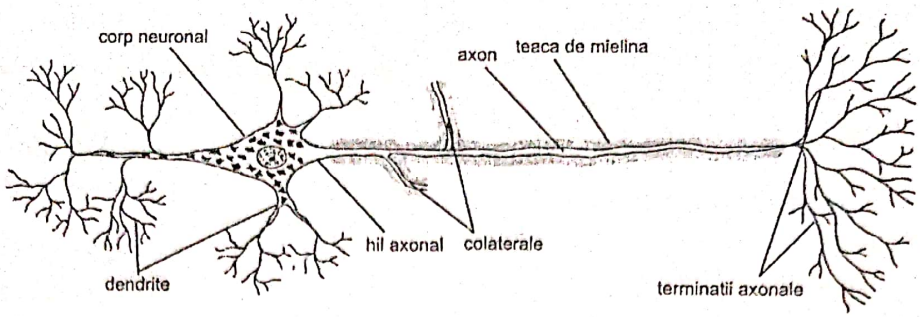


Fig. IV.1.1. Neuron – organizare generală – schemă după (Ross, Kaye, Pawlina, 2003)

Fig. IV.1.2. Neuron – corp celular, nucleu cu nucleol evident – ganglion spinal (HE, x 400)

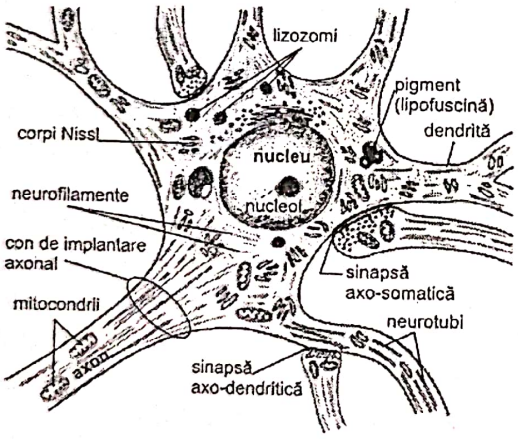


Fig. IV.1.3. Neuron – corp celular – ultrastructură – schemă după (Poirier, Cohen, Bernaudin, 1977)

În citoplasmă sunt prezente uneori mici incluzii lipidice, care fie reflectă un metabolism celular anormal, fie constituie un material energetic de rezervă. Pe măsura avansării în vârstă, apar şi incluzii de lipofuscină, cu contur neregulat, probabil rezultat al activităţii enzimelor lizozomale; acestea pot deveni din ce în ce mai mari, ocupând un spaţiu important în citoplasmă, în detrimentul nucleului şi al organitelor celulare.

În neuronii cu caracter **secretor** (neurosecretori) citoplasma conţine **granule secretoare** cu ultrastructură caracteristică, în raport cu natura neurosecreţiei.

Astfel au fost identificate vacuole cu miez electron-dens şi dimensiuni până la 120 nm (catecolamine), vacuole cu conţinut electron-clar şi dimensiuni până la 30 nm (vasopresină, oxitocină) şi vacuole electron-dense omogene de dimensiuni medii (peptide biologic active: VIP, colecistokinină etc.). În general glicogenul nu este evidenţiabil prin metode histochimice.

În unele zone (locus ceruleus, substanţa neagră, nucleul motor dorsal al nervului vag, măduva spinării, ganglionii simpatici) citoplasma conţine granule de melanină (culoare brun-negru), a căror semnificaţie nu este elucidată; în aceste zone au fost evidenţiate, de asemenea, mici cantităţi de feritină.

Nucleul (fig. IV.1.2, fig. IV.1.3) este rotund şi palid, conţine cromatină în cea mai mare parte fin dispersată, iar la periferia lui există mici cantităţi de heterocromatină. În unele cazuri, cromatina sexuală apare evidentă, lângă membrana nucleară. Nucleolul (fig. IV.1.2, fig. IV.1.3) este bine reprezentat, aproximativ în centrul nucleului, motiv pentru care în histologia clasică apare comparaţia cu "ochiul de bufniţă". Această organizare a nucleului este prezentă în neuronii în care se desfăşoară o activitate de sinteză.

Există însă şi neuroni cu nuclei mai mici, cu cromatină condensată (de exemplu în stratul granular din cerebel).

În cazul unor leziuni la nivelul prelungirii axonale, suferinţa corpului neuronului se manifestă iniţial prin deplasarea nucleului la periferia acestuia.

Scanned with OKEN Scanner

Microscopia electronică (fig. IV.1.3) evidenţiază organite celulare, în general bine reprezentate şi dispersate. În mod tradiţional ele au fost împărţite în **organite comune** şi **organite specifice**.

Organitele comune sunt reprezentate de:

- **complex Golgi** (demonstrabil în microscopia optică prin impregnare cu săruri de osmiu), localizat perinuclear, sub formă de reţea, este alcătuit din grupe de saci, cisterne şi vacuole golgiene; cisternele sunt dilatate periferic, fapt ce indică o intensă activitate de sinteză;
- **mitocondrii** numeroase, dispersate aproximativ omogen, alungite, filamentoase, bogate în creste mitocondriale (care frecvent sunt aranjate longitudinal); prezintă uneori granule dense de matrice; ele au capacitatea de a se mişca de-a lungul citoscheletului;
- **centrozom**, prezent mai frecvent sub forma unui singur centriol, asociat unui corpuscul bazal ciliar (considerat structură vestigială fără motilitate);
- **peroxizomi** şi **lizozomi**;
- **reticul endoplasmatic neted** relativ abundent, reprezentat prin cisterne anastomozate care formează adesea o reţea; uneori aceste cisterne se găsesc la periferie, sub membrana plasmatică (cisterne hipolemale); conţine în interior calciu şi material proteic, fiind considerat un sistem de conducere a substanţelor sintetizate.

Organitele considerate în mod tradiţional **specifice** sunt **corpii Nissl** şi **neurofibrilele**.

Corpii Nissl sau **substanţa tigroidă** (fig. IV.1.4, fig. IV.1.5) apar ca zone de material cromofil, pus în evidenţă cu coloraţii speciale (intens bazofil cu albastru de toluidină şi metacromatic cu tionină), rezultând astfel un aspect pătat care lipseşte în zona de emergenţă a axonului (hilul axonal). În contrast de fază, corpii Nissl pot fi observaţi fără colorare. Tratarea secţiunilor histologice, înaintea colorării, cu ribonuclează, împiedică apariţia corpilor Nissl, ceea ce a dus la concluzia că aceste structuri constituie arii citoplasmatice bogate în ARN. Microscopia electronică a pus în evidenţă faptul că în zonele corespunzătoare corpilor Nissl există o mare densitate de cisterne de reticul endoplasmatic rugos, ribozomi liberi şi polizomi; printre aceste zone se găsesc reticul endoplasmatic neted şi alte organite. Corpii Nissl nu reprezintă deci organite specifice, ci numai o formă particulară de organizare intracelulară a RER.

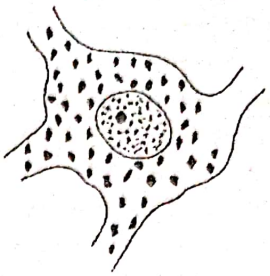


Fig. IV.1.4. Corpi Nissl – schemă în MO

Fig. IV.1.5. Neuron cu corpi Nissl evidenţi – măduva spinării (impregnare argentică, x 400)

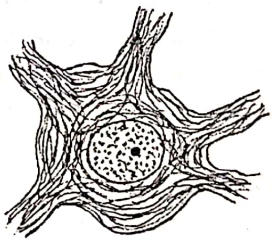


Fig. IV.1.6. Neurofibrile – schemă în MO

Fără a exista un tipar riguros, dimensiunile corpilor Nissl diferă în raport cu tipul de neuroni, putând fi mici şi granulari, sau mai mari; aceste dimensiuni nu se corelează direct cu dimensiunile neuronilor.

Nucleolul evident, cromatina nucleară în cea mai mare parte sub formă dispersată şi abundenţa RER atrag atenţia asupra importantei activităţi de sinteză proteică pe care o desfăşoară neuronii; cu cât un neuron este mai implicat în sinteza proteică, cu atât corpii Nissl sunt mai evidenţi. Stimulări

Scanned with OKEN Scanner

intense şi prelungite la nivelul neuronului sau leziuni ale prelungirilor axonale (de exemplu secţionări) sunt urmate de ştergerea până la dispariţie a corpilor Nissl, fenomen numit cromatoliză sau tigroliză. Reapariţia progresivă a corpilor Nissl traduce un proces de regenerare axonală.

Neurofibrilele (fig. IV.1.6) au fost identificate pe preparate histologice tratate prin impregnări metalice, sub forma unor structuri colorate în negru-cafeniu, dispuse sub forma unei reţele care ocoleşte nucleul şi cu un aranjament ordonat, de tip paralel, în lungul prelungirilor neuronale. Aceste structuri au diametrul între 1-2 μm. În microscopia electronică nu sunt evidenţiate fibrile omogene şi compacte, de dimensiunile celor decelabile în microscopia optică; în schimb, apare evidentă prezenţa unui citoschelet neuronal foarte bine organizat, format din trei tipuri de elemente: **microtubuli, microfilamente de actină, neurofilamente.**

Microtubulii au diametrul între 20-30 nm şi, din punct de vedere molecular, sunt organizaţi similar cu microtubulii din alte celule; ei sunt constituiţi prin polimerizarea moleculelor de **tubulină** (α şi β în succesiune) cu molecule de **dineină**. La nivelul neuronului au fost descrise şi trei tipuri de **proteine asociate** (MAP-1, 2, 3), cu rol în asamblarea şi stabilizarea microtubulilor; dintre acestea, MAP-2 este localizată în citoplasmă.

Microfilamentele de actină, cu diametru de 6 nm, rezultă prin polimerizarea actinei G. Unele dintre aceste filamente sunt ancorate pe faţa internă a membranei plasmatice, prin molecule de fodrină.

Neurofilamentele (filamente intermediare) sunt formate prin polimerizarea unor heterodimeri, organizaţi helicoidal, care determină existenţa unei zone centrale de tipul unui lumen de circa 3 nm diametru.

Se acceptă astăzi că neurofibrilele din microscopia optică reprezintă o conglomerare artefactuală a acestor elemente de citoschelet, în special a neurofilamentelor care au capacitatea de a fixa sărurile de argint. Citoscheletul neuronului are rol în menţinerea şi modificarea formei celulei, în suportul organitelor şi distribuţia lor, precum şi în transportul unor componente moleculare sau chiar al unor organite de-a lungul prelungirilor.

Se poate deci conchide că organitele considerate "specifice" în histologia clasică reprezintă, de fapt, modalităţi particulare de organizare a anumitor componente celulare, perfect adaptate funcţionalităţii diferiţilor neuroni.

> **Observaţie**
> Deşi neuronul este o celulă lipsită de capacitatea de diviziune, organitele celulare, granulele secretoare, elementele membranare, alături de alte molecule implicate în funcţionalitatea neuronală sunt permanent înlocuite. **Turn-over**-ul lor diferă de la ore, la zile şi săptămâni, în raport cu tipul de structură şi rolul îndeplinit, în cadrul activităţii de sinteză.

1.2. DENDRITELE

Dendritele reprezintă procese sau expansiuni celulare aferente, cu rol receptor pentru informaţia provenită din mediul extern sau intern. Astfel, dendritele preiau impulsul nervos de la celule senzoriale periferice, axoni sau dendrite aparţinând altor neuroni, pe care îl transmit înspre corpul neuronului. Uneori, impulsul nervos poate fi direcţionat spre alte dendrite.

În majoritatea cazurilor (fig. IV.1.1) ele sunt dispuse în apropiere de corpul celular şi sunt multiple, mărind substanţial suprafaţa receptorie neuronală. În punctul de emergenţă diametrul dendritei este mai mare decât al unui axon; ulterior, dendrita se **ramifică** intens, devenind **arborizată**; prin bifurcaţii repetate, diametrul transversal scade progresiv înspre terminaţia dendritei.

Nu există un tipar comun după care se realizează arborizarea, fiecare tip de neuron având elemente particulare. Această morfologie permite ca, prin intermediul dendritelor, un neuron să recepţioneze concomitent stimuli multipli. Astfel, potenţialul de membrană creşte peste valoarea de prag.

Prin tehnici de impregnaţii metalice, de-a lungul dendritelor se evidenţiază mici structuri denumite "**spini dendritici**", considerate a fi expresia morfologică a **sinapselor**. Numărul acestora poate fi deosebit de mare (circa 20.000 la o celulă piramidală); se remarcă o scădere relativă odată cu vârsta şi în unele boli genetice (trisomia 13, trisomia 21).

Scanned with OKEN Scanner

Electrono-microscopic, dendritele conţin toate elementele prezente în pericarion, cu excepţia aparatului Golgi, dar numărul acestora diminuează pe măsura subţierii dendritei. RER nu este evidenţiabil sub forma corpilor Nissl, fiind dispus ca cisterne dispersate, scurte sau ramificate. Elementele de citoschelet capătă progresiv o organizare paralelă în lungul dendritei (fiind prezentă şi proteina asociată MAP-2); neurofilamentele sunt reduse, apar în fascicule mici sau izolate, cuplându-se în manieră încrucişată cu microtubulii. Dendritele nu prezintă teacă de mielină.

1.3. AXONUL

Axonul reprezintă prelungirea unică eferentă a neuronilor (fig. IV.1.1), cu rol efector, conducând impulsul nervos de la corpul celular spre alţi neuroni sau spre celule efectorii.

În general, axonii au diametrul între 0,02-0,20 µm şi lungimi variabile (de la câţiva milimetri până la un metru); spre deosebire de dendrite, axonul îşi păstrează dimensiunile diametrului pe toată lungimea sa, realizând o structură cilindrică. Membrana plasmatică a axonului este denumită axolemă, iar citoplasma – axoplasmă.

Zona de emergenţă a axonului, numită şi **hilul axonului** sau **conul de implantare**, este lipsită de corpi Nissl. De asemenea, de-a lungul axonului nu există corpi Nissl, dar sunt prezente neurofibrile dispuse paralel şi longitudinal.

Electrono-microscopic se constată prezenţa de mitocondrii alungite, scurte cisterne de reticul endoplasmatic neted şi vacuole. Elementele de citoschelet au organizare longitudinală (fiind prezentă şi proteina asociată MAP-3) şi, posibil, sunt implicate în reglarea diametrului axonal; iniţial, la punctul de origine al axonului, microtubulii formează fascicule mici, pentru ca de-a lungul axonului să se dispună individualizat, spaţiaţi la distanţe egale şi separaţi de neurofilamente.

Segmentul iniţial al axonului, localizat subjacent apexului hilului, este ceva mai îngust şi lipsit de teaca de mielină (care va fi descrisă ulterior).

La acest nivel, peste axolemă se constată un material fin granulos electron-dens, a cărui funcţie nu este încă stabilită şi al cărui corespondent apare în zona nodurilor Ranvier (care vor fi descrise ulterior).

În această zonă ia naştere **potenţialul de acţiune**, ca urmare a stimulării membranei pericarionului prin impulsuri transmise de la nivelul dendritelor sau descărcate direct la nivelul pericarionului.

Potenţialul de acţiune va avansa centrifug de-a lungul axonului, axolema reprezentând astfel suportul morfologic al propagării impulsului nervos spre alţi neuroni, celule musculare sau elemente glandulare.

De-a lungul axonului pot apărea ocazional ramificaţii **colaterale**, desprinse în unghi drept, care ulterior se orientează fie în direcţia terminaţiei axonale, fie în sens invers (colaterale recurente).

Porţiunea terminală a axonului se ramifică frecvent, formând telodendronul, iar extremitatea fiecărei terminaţii este marcată de o mică dilataţie – **butonul terminal**, structură implicată în organizarea unei sinapse. (Excepţie fac celulele amacrine din retină – neuroni de asociaţie – lipsite de axon.)

Axolema poate fi înconjurată de o structură elaborată prin participarea anumitor celule gliale – **teaca de mielină** (vezi secţiunea 2.1).

Neuronii care prezintă o astfel de teacă se numesc neuroni **mielinizaţi** (caracterizaţi printr-o viteză mare de conducere a impulsului nervos), iar cei lipsiţi de această teacă – neuroni **amielinizaţi** (la nivelul cărora viteza de conducere a impulsului nervos este mult mai mică).

- **Fluxul axonal sau transportul axonal**

Menţinerea integrităţii morfo-funcţionale şi a organizării moleculare, precum şi asigurarea comunicării interneuronale presupun un **transport** continuu de-a lungul axonilor.

Acest transport este necesar deoarece pericarionul, prin prezenţa RER şi a ribozomilor, reprezintă sediul sintezei moleculelor responsabile de comunicarea intercelulară – axonul fiind lipsit de capacitate de sinteză.

Situaţia este valabilă în special la nivelul prelungirilor foarte lungi, exemplu fiind motoneuronii lombosacraţi, ai căror axoni pot atinge un metru.

Scanned with OKEN Scanner

Observaţie
Literatura de specialitate prezintă date recente conform cărora la nivelul unor terminaţii axonale de dimensiuni mai mari are loc o sinteză proteică localizată. Aceste afirmaţii se bazează pe identificarea de zone restrânse conţinând poliribozomi implicaţi activ în procesul de sinteză. Aceste zone sunt denumite **plăcile periaxoplasmice**. Se consideră că activitatea de sinteză proteică de la acest nivel este comandată strict de neuron, iar proteinele sintetizate au rol în memoria celulară proprie.

După direcţia mişcării (a transportului moleculelor) se distinge un **flux axonal anterograd** (spre terminaţia axonului) şi un **flux axonal retrograd** (în sens invers). După viteza transportului se diferenţiază un **flux axonal rapid** şi un **flux axonal lent**; aceste două tipuri de flux axonal sunt corelate cu diametrul axonului. Fluxul axonal rapid are o viteză între 20 şi 400 mm / zi şi este bidirecţional (în sens anterograd şi retrograd); este caracteristic pentru axonii cu diametru mare. Fluxul axonal lent este unidirecţional (în sens anterograd), atingând 0,2-8 mm / zi; este caracteristic pentru axonii cu diametru mic.

Prin **fluxul axonal rapid anterograd** sunt transportate, în principal, organite celulare (mitocondrii, vezicule, mici segmente de REN), molecule de actină, miozină şi clatrină, anumite enzime implicate în sinteza neurotransmiţătorilor, precum şi substanţe cu greutate moleculară mică (aminoacizi, glucide, nucleotide, calciu).

Experimental, prezenţa acestui flux a putut fi demonstrată prin injectare de aminoacizi radiomarcaţi şi realizarea de autohistoradiografii. Acest transport este asigurat de către molecule de kinezină care (ca şi miozina), posedând proprietăţi de ATP-ază, interacţionează ciclic cu microtubulii, ataşându-le elementele pentru transport. Conform datelor din literatura de specialitate, kinezina realizează astfel o viteză de transport de 3 μm/s. S-a demonstrat că microtubulii axonali prezintă o polaritate caracteristică, manifestată prin adăugarea permanentă de dimeri de tubulină la extremitatea lor terminală, în echilibru cu o depolimerizare a tubulinei la extremitatea proximală (corpul celular). Acest fenomen este posibil prin transportul tubulinei din pericarion spre terminaţiile axonale.

Prin **fluxul axonal rapid retrograd** are loc un transport de neurofilamente agregate, fragmente de microtubuli, enzime solubile, lizozomi, factori neurotrofici (produşi de celule ţintă), virusuri neurotrope şi neurotoxine.

Experimental, prezenţa acestui flux a putut fi demonstrată prin injectare de peroxidază de hrean la periferie şi evidenţierea ulterioară a acesteia, prin reacţii histochimice, în corpurile neuronale. Fluxul retrograd este asigurat prin molecule de dineină care, la fel ca şi kinezina, are activitate ATP-azică şi ataşează moleculele transportate pe microtubuli.

Prin **fluxul axonal lent anterograd** se transportă, în principal, componentele moleculare ale citoscheletului (tubulină, actină, proteinele care formează neurofilamentele). Bazele moleculare ale acestui transport sunt mai puţin cunoscute. O ipoteză se bazează pe proprietatea de polarizare prezentată mai sus, conform căreia continua depolimerizare a elementelor de citoschelet la extremitatea proximală, în paralel cu polimerizarea extremităţii distale, asigură o deplasare continuă a întregului citoschelet.

După o altă ipoteză, fluxul lent este comparabil cu ceea ce se întâmplă la nivelul neuronilor, în cadrul procesului de fibrilogeneză. Fibrilogeneza implică creşterea şi alungirea axonilor şi se realizează pe seama microtubulilor. Aceştia sunt conectaţi prin punţi proteice formate din dinamină care, în prezenţa ATP-ului şi probabil a unui cofactor, generează energia necesară pentru glisarea lor; consecutiv, are loc alungirea axonului în creştere. Cea de a doua ipoteză nu a fost pe deplin verificată la neuronul matur. Prin intermediul fluxului axonal lent se transportă şi elemente componente ale matricei citoplasmatice (actină, calmodulină, alte enzime metabolice).

Existenţa unui **flux dendritic** este acceptată, dar modalitatea de realizare a acestuia încă este controversată.

O teorie susţine aceleaşi caracteristici pentru fluxul dendritic, ca în cazul fluxului axonal. O altă teorie consideră fluxul dendritic ca flux lent anterograd, în baza constatării unei polarităţi mixte a microtubulilor la nivelul dendritelor, fapt ce asigură transportul centrifug al ribozomilor şi al unor mici componente golgiene.

Scanned with OKEN Scanner

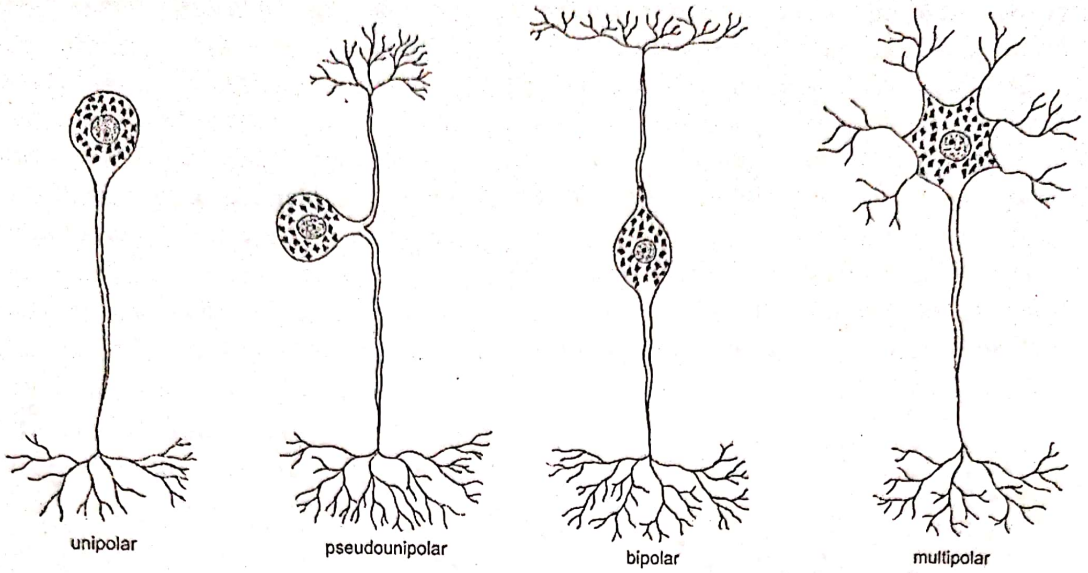


Fig. IV.1.7. Tipuri de neuroni după morfologia generală – schemă în MO

1.4. CLASIFICAREA NEURONILOR

Structura generală a neuronilor este similară. Există însă o anumită diversitate, legată în mare măsură de distribuţia şi funcţia neuronilor în cadrul sistemului nervos. În consecinţă, neuronii pot fi **clasificaţi** pe baza mai multor **criterii morfologice şi funcţionale**, pe care le prezentăm în continuare.

După **morfologia generală** a neuronului, există neuroni unipolari, pseudounipolari, bipolari şi multipolari (fig. IV.1.7).

Neuronii unipolari prezintă o singură prelungire, de tip dendritic. Sunt prezenţi în număr mare în timpul histogenezei ţesutului nervos (precoce la embrion), iar în ţesutul nervos matur ca celule amacrine, în retină.

Neuronii bipolari au două prelungiri distincte, una aferentă şi una eferentă, care se menţin separate una de cealaltă. În această clasă sunt incluşi neuronii de asociaţie din retină, neuronii receptori din mucoasa olfactivă (care menţin caracteristici din perioada dezvoltării precoce a ţesutului nervos, având o localizare superficială, în contact cu mediul extern, precum şi un potenţial – lent – de reînnoire) şi neuronii din ganglionii vestibulari şi cohleari (ai nervului VIII vestibulo-cohlear).

Neuronii pseudounipolari au originea în neuroni bipolari embrionari, prezentând iniţial două prelungiri (aferentă şi eferentă), care în cursul maturării se apropie una de alta, fuzionând pe o anumită distanţă. Ulterior, acestea se despart în unghi drept, rezultând, din nou, două prelungiri. Prelungirea aferentă se orientează spre periferie, iar cea eferentă – spre sistemul nervos central. Ambele prelungiri au rol de conducere a impulsului nervos, astfel încât ele pot fi considerate axoni. Totuşi, prelungirea aferentă realizează la terminaţia ei distală ramificaţii arborizate de tip dendritic, cu rol receptor şi deci implicit de producere a impulsului. Transmiterea se realizează direct între cele două prelungiri, fără a traversa corpul celular. Neuronii pseudounipolari sunt localizaţi în ganglionii cerebrospinali.

Neuronii multipolari (marea majoritate) prezintă numeroase prelungiri aferente (dendrite), cu puncte de emergenţă diferite şi o prelungire eferentă (axon). Impulsul nervos este transmis de la dendrite la corpul celular şi apoi la axon. Dendritele şi corpul celular constituie teritoriile de recepţie a stimulilor, motiv pentru care membrana plasmatică din aceste zone este adaptată pentru producerea impulsului. Axonul este teritoriul de conducere a stimulilor, membrana sa plasmatică fiind adaptată pentru conducerea impulsului. În mod particular, pentru celulele Purkinje din

Scanned with OKEN Scanner

cerebel, emergenţa dendritică este iniţial unică şi groasă, după care apare o intensă ramificaţie într-un singur plan, asemănătoare iederei.

După **morfologia corpului celular**, vizibilă pe preparate histologice de rutină, sunt descrişi **neuroni sferici, neuroni fuziformi, neuroni stelaţi, neuroni piramidali** (fig. IV.1.8, fig. IV.1.9, fig. IV.1.10).

După **lungimea axonului**, există neuroni tip **Golgi I** (de exemplu, neuroni de proiecţie, localizaţi în nucleii motori ai sistemului nervos central), care posedă un axon lung (până la 1 m), şi neuroni tip **Golgi II** (frecvent neuroni de asociaţie), cu axon scurt.

După **organizarea dendritelor**, clasificarea include **neuroni izodendritici**, cu organizare spaţială a ramificaţiilor dendritice în toate direcţiile, **neuroni alodendritici**, cu organizare asimetrică a ramificaţiilor dendritice şi **neuroni idiodendritici**, cu organizare particulară a arborizaţiei dendritice (exemplu fiind celula Purkinje, menţionată anterior) (fig. IV.1.11, fig. IV.1.12).

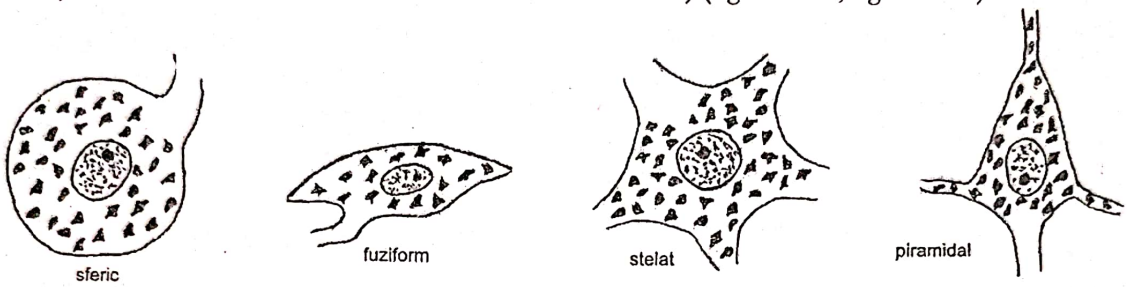


Fig. IV.1.8. Tipuri de neuroni după morfologia corpului celular – schemă în MO

Fig. IV.1.9. Neuron sferic – ganglion spinal (HE, x 400)

Fig. IV.1.10. Neuron piramidal – cortex cerebral (impregnaţie argentică, x 400)

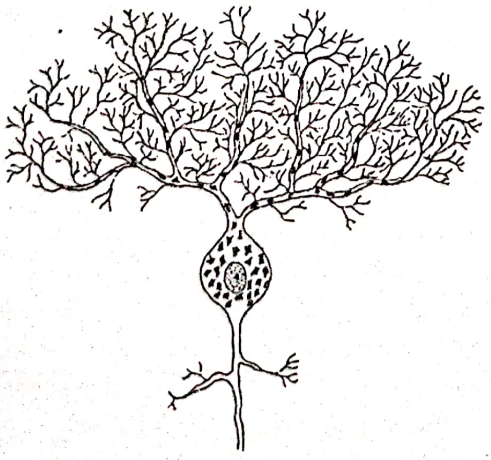


Fig. IV.1.11. Celulă Purkinje – schemă în MO

Fig. IV.1.12. Celulă Purkinje – cerebel (HE, x 400)

Scanned with OKEN Scanner

După **criterii funcţionale**, se deosebesc neuroni motori, neuroni senzitivi, neuroni de asociaţie, neuroni secretori. **Neuronii motori** au origine în sistemul nervos central şi conduc impulsurile nervoase de la acest nivel la celulele efectoare (musculare, glandulare) sau la alţi neuroni. Sunt consideraţi neuroni eferenţi, iar prelungirile lor axonale intră în alcătuirea fibrelor nervoase eferente somatice (trimit impulsuri voluntare la muşchii scheletici) şi viscerale (transmit impulsuri involuntare la muşchiul neted, celulele conducătoare cardiace şi glande).

Neuronii senzitivi primesc şi conduc impulsurile nervoase preluate prin terminaţiile dendritice sau de la receptori spre sistemul nervos central. Sunt consideraţi neuroni aferenţi, iar prelungirile lor axonale formează fibrele nervoase aferente somatice ale nervilor senzitivi sau micşti şi tracturile ascendente din măduva spinării (transmit impulsuri nervoase generate de stimuli nociceptivi, termici şi presionali, la suprafaţa corpului sau în organe ale sistemului locomotor – muşchi, tendoane, articulaţii) şi viscerale (transmit impulsuri nervoase generate de modificări de formă sau fizico-chimice la nivelul organelor interne). **Neuronii de asociaţie**, denumiţi şi **neuroni intercalari** sau **interneuroni**, sunt prezenţi exclusiv în sistemul nervos central şi formează o reţea vastă între neuronii senzitivi şi motori, responsabilă de transmiterea şi integrarea informaţiei, asigurând funcţionarea complexă a organismului. Datele din literatura de specialitate estimează că, din numărul total de neuroni, peste 99% sunt neuroni de asociaţie. Neuronii motori şi neuronii de asociaţie sunt, morfologic, neuroni multipolari, iar neuronii senzitivi – neuroni unipolari sau bipolari.

După **apartenenţa** la sistemul nervos somatic sau la cel autonom, există **neuroni somatici** şi **neuroni autonomi** (fig. IV.1.13).

Observaţie
Trebuie menţionat faptul că tehnicile morfologice (de microscopie optică şi electronică) nu permit caracterizarea unui neuron sub raportul funcţiei şi apartenenţei. Excepţie fac **neuronii secretori**, care pot fi identificaţi prin tehnici speciale de imunohistochimie şi prin particularităţile de ultrastructură.

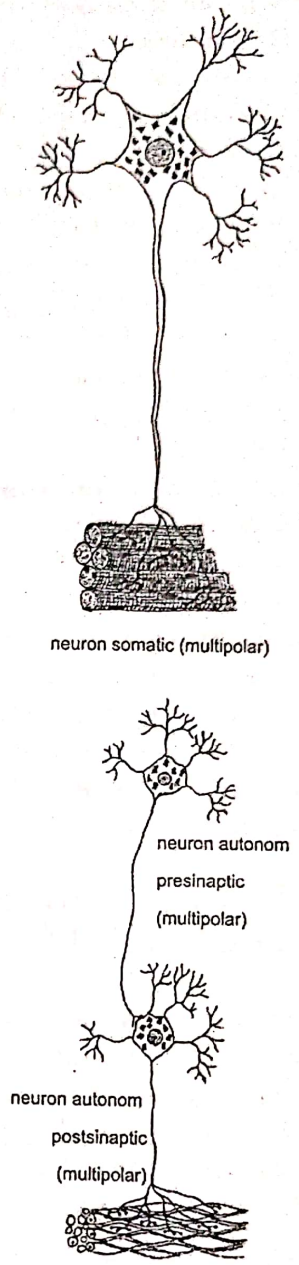


Fig. IV.1.13. Tipuri de neuroni după apartenenţa la sistemul nervos – schemă după (Ross, Kaye, Pawlina, 2003)

2. FIBRELE NERVOASE

În ţesutul nervos, termenul de **fibră nervoasă** desemnează, în ansamblu, **prelungirile citoplasmatice** ale neuronului. Având însă în vedere faptul că axonii sunt prelungiri mai lungi, în marea majoritate a cazurilor organizate grupat, acest termen este utilizat cu precădere pentru **axon**. Excepţie evidentă fac **dendritele neuronilor pseudounipolari** din ganglionii

Scanned with OKEN Scanner

cerebrospinali, care se distribuie spre periferie şi constituie căi senzoriale.

Fibrele nervoase pot fi înconjurate de o serie de **teci concentrice**, în raport de prezenţa sau absenţa cărora se descriu:

- **fibre nervoase mielinizate (mielinice)**, caracterizate prin existenţa tecii de mielină (material complex lipoproteic) şi a tecii Schwann, respectiv a tecii oligodendrocitare; sunt prezente în substanţa albă a sistemului nervos central şi în sistemul nervos periferic (cel mai frecvent tip existent, în special în nervii periferici micşti);
- **fibre nervoase amielinizate (amielinice)**, lipsite de teaca de mielină, dar având teaca Schwann; sunt prezente în sistemul nervos periferic;
- **fibre nervoase nude**, lipsite de teaca de mielină şi de teaca Schwann, fiind astfel formate numai din cilindrax; în număr mic, provin de la neuroni de asociaţie cu axon scurt şi sunt întâlnite la nivelul extremităţilor terminale ale ramificaţiilor axonale sau în substanţa cenuşie a sistemului nervos central.

2.1. FIBRA NERVOASĂ MIELINIZATĂ

Fibrele nervoase mielinizate se caracterizează prin faptul că posedă o **teacă de mielină**. Responsabile de organizarea acestei teci sunt anumite celule de susţinere ale ţesutului nervos: **celulele Schwann**, în sistemul nervos periferic, şi **oligodendrocitele**, în sistemul nervos central.

2.1.1. CARACTERISTICI ÎN CADRUL SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC

Pe măsura creşterii în lungime a axonului, **celulele Schwann**, dezvoltate din linia spongioblastică a crestelor neurale, migrează de-a lungul acestuia, realizând un înveliş celular până în imediata vecinătate a extremităţii terminale.

> **Observaţie**
> Conform datelor din literatura de specialitate, celulele Schwann proliferează după contactul cu o fibră nervoasă, datorită unor factori de origine axonală şi a altora, cu origine în însăşi celulele Schwann. Există factori **stimulatori** (IGF-1 şi 2, FGF-1 şi 2, TGF-β) şi factori **inhibitori** (colagen tip I, activina), echilibrul dintre aceştia determinând nivelul şi perioada de proliferare.

Celula Schwann este aplatizată, de dimensiuni medii, prezentând peste membrana plasmatică un înveliş de tip membrană bazală.

Nucleii apar în secţiune alungiţi, iar citoplasma conţine organite celulare în număr redus (aparat Golgi mic şi câteva mitocondrii). Fiecare celulă Schwann are proprietatea de a găzdui, într-o depresiune a sa, un **axon**. Marginile acestei depresiuni sunt foarte apropiate, fără însă a fuziona între ele, formând ceea ce a fost denumit un **mezaxon**. Aici celula vine în contact cu ea însăşi, prin apoziţia membranelor plasmatice externe, iar mezaxonul se închide.

Între membrana plasmatică a celulei Schwann şi axolemă există un spaţiu real foarte mic (15 nm) care, prin intermediul spaţiului mezaxonic (între cele două margini ale depresiunii), comunică în mod liber cu fluidul intercelular. De-a lungul unei fibre se găsesc numeroase celule Schwann care realizează astfel, în ansamblul lor, un **jgheab** pentru fibra nervoasă.

Celulele Schwann nu prezintă joncţiuni intercelulare, dar prelungirile lor citoplasmatice se interdigitează.

Teaca de mielină se formează prin înfăşurarea, în multiple spirale (până la 50), a membranelor celulare ale celulelor Schwann în jurul axonului. Altfel spus, se poate considera că mezaxonul se alungeşte şi se rulează.

Maniera de înfăşurare este particulară şi constă într-o suprapunere a membranelor celulare, în straturi concentrice. Corpul celulelor Schwann rămâne ataşat pe suprafaţa tecii de mielină. Ansamblul celulelor Schwann asociate tecii de mielină poartă denumirea de **teacă Schwann** sau **neurilemă**.

Teaca de mielină şi teaca Schwann realizează un înveliş izolator pentru axon, care este protejat astfel de interferenţa directă cu mediul extern. Formarea tecii de mielină va fi detaliată în subsecţiunea 2.1.1.2.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. IV.2.1. Teacă de mielină
– nerv periferic (fixare osmiu, van Gieson, x 400)

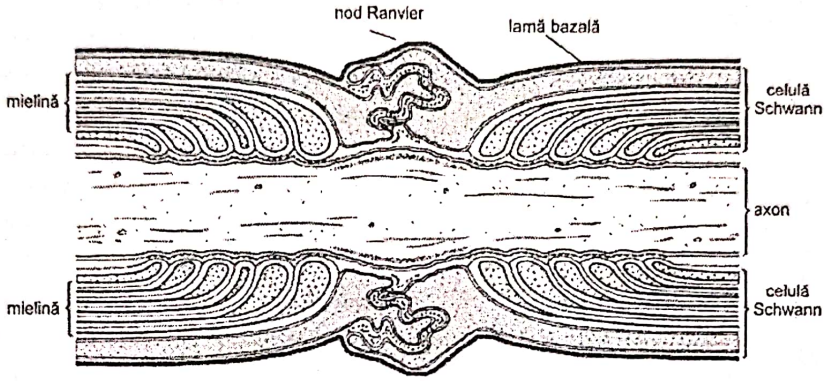


Fig. IV.2.2. Teacă de mielină – secţiune longitudinală
– schemă după (Poirier, Cohen, Bernaudin, 1977)

2.1.1.1. ASPECTE HISTOLOGICE ŞI BIOCHIMICE

Pe preparatele histologice de rutină, spaţiul ocupat de mielină (între axolemă şi corpul celulei Schwann) apare ca o zonă aproape goală, în care se poate uneori distinge o foarte discretă reţea formată din neurokeratină.

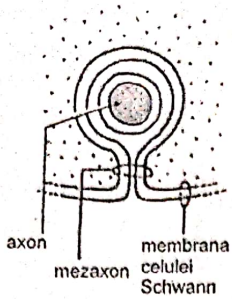
Pe preparate realizate prin congelare şi tratate cu coloranţi pentru lipide, ca şi după tratare cu săruri de osmiu, teaca de mielină apare intens colorată şi omogenă (fig. IV.2.1).

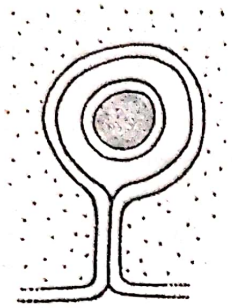
Longitudinal (fig. IV.2.2), teaca de mielină nu formează un manşon continuu, ci este alcătuită dintr-o succesiune de manşoane cu dimensiuni între 0,3-1,5 mm; grosimea manşoanelor se corelează cu lungimea acestora (0,08-0,1 mm). Zona care separă două manşoane vecine formează **nodurile Ranvier**, iar manşoanele de mielină dintre două noduri sunt numite **segmente internodale**. Nodurile Ranvier se succed la intervale regulate, iar la nivelul lor axonul este expus, teaca de mielină fiind absentă. O singură celulă Schwann este responsabilă pentru elaborarea mielinei unui segment internodal. Astfel, pentru fiecare segment internodal în parte se găseşte o celulă Schwann, a cărui nucleu apare alungit, fuziform, într-o citoplasmă relativ redusă, la suprafaţa sa.

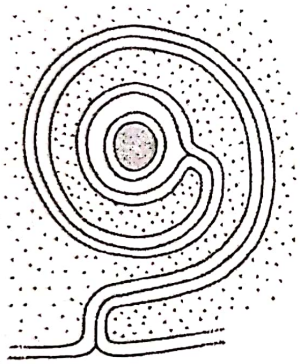
Prin tehnici speciale, în fibrele nervoase periferice, de-a lungul unui segment, pe toată grosimea tecii de mielină, se identifică discrete depresiuni sau linii oblice, în formă de con; acestea au fost numite **incizuri Schmidt-Lantermann**, iar numărul lor este direct dependent de diametrul axonului. Microscopia electronică a relevat faptul că ele corespund zonelor în care citoplasma celulelor Schwann este prinsă şi reţinută în interiorul lamelelor de mielină. La acest nivel, citoplasma celulelor Schwann conţine lizozomi, uneori mitocondrii, microtubuli şi incluzii (corpi denşi).

Examinată în difracţie cu raze X, în secţiune transversală, teaca de mielină apare formată dintr-o suită de **straturi concentrice suprapuse**. Această structură a fost confirmată de microscopia electronică, în care apare evidentă o organizare

Scanned with OKEN Scanner







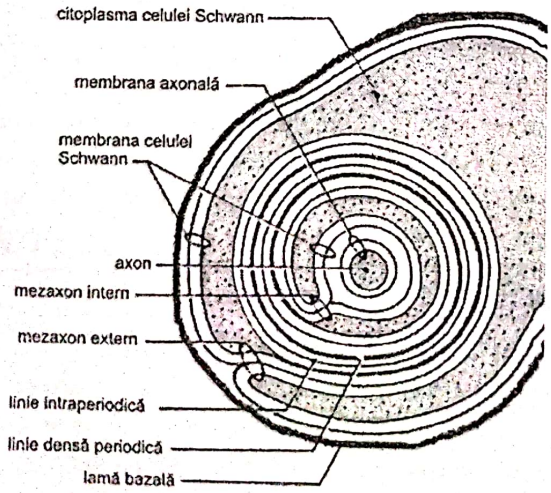


Fig. IV.2.3. Formarea tecii de mielină – schemă după (Poirier, Cohen, Bernaudin, 1977)

concentrică de **linii (benzi) electron-dense**, în alternanţă cu **linii (benzi) electron-clare**, cu o repetitivitate (periodicitate) de 12 nm. Banda electron-densă formează **linia densă majoră** (3 nm). Banda electron-clară, numită linia intraperiodică, este mai lată şi împărţită în două jumătăţi egale, printr-o fină linie opacă – **linia densă minoră** (pe unele preparate poate lipsi).

Cercetări biochimice au pus în evidenţă natura **lipoproteică** complexă a mielinei. S-au evidenţiat: **colesterol, fosfolipide** (fosfatidil-colină, serină, etanolamina), **glicolipide** (galactocerebrozide, sulfatide) şi **proteine** – proteolipide şi proteine bazice mielinice. Dintre proteinele identificate, P_0 – glicoproteină din superfamilia imunoglobulinelor – prezintă un domeniu extracelular cu rol de adeziune şi un domeniu intracelular, cu rol în fuziunea feţelor interne, iar proteina P_2 este localizată la nivelul incizurilor Schmidt-Lantermann şi în zonele paranodale, având un rol predominant metabolic.

Deşi structura biochimică a mielinei sugerează similitudini cu structura membranelor celulare, există unele diferenţe între mielina din sistemul nervos periferic şi cea din sistemul nervos central.

2.1.1.2. Formarea tecii de mielină

Mielina trebuie interpretată ca fiind rezultatul dispunerii, în jurul unei fibre nervoase, a unui lambou format din membrane ale celulei Schwann, dintre care citoplasma se elimină progresiv, până când feţele interne ale membranelor plasmatice se ating şi fuzionează (fig. IV.2.3). Procesul este comparat cu ceea ce se întâmplă la un tub de pastă de dinţi – prin eliminarea conţinutului din porţiunea terminală a acestuia, feţele interne ale tubului vin, în final, în contact. Fuziunea feţelor interne ale membranei plasmatice generează linia densă majoră, iar fuziunea feţelor externe – linia intraperiodică.

Prin microscopia electronică de înaltă rezoluţie, s-a observat însă că între feţele externe nu există o acolare completă; ele rămân la distanţă de circa 1-2 nm, realizându-se astfel un **compartiment extracelular intramielinic**, numit deschizătură (şanţ, gaură) intraperiodică. Acest compartiment, continuu de la nivelul spaţiului periaxonal la suprafaţa tecii de mielină, prezintă o multitudine

Scanned with OKEN Scanner

de complexe joncţionale care îl separă de spaţiul extracelular general, accesul spre axon fiind permis numai pentru molecule mici.

Trebuie menţionat faptul că, la capătul celulei Schwann care, înrulându-se, ajunge în proximitatea axonului, se menţine un inel fin de citoplasmă, numit **colier intern**, iar conexiunea dintre feţele externe ale membranelor plasmatice realizează **mezaxonul intern** (locul de contact al capătului terminal interior al celulei Schwann cu ea însăşi).

Spaţiul periaxonal (15-20 nm) este astfel în continuitate morfologică, prin intermediul mezaxonului intern, cu lamelele profunde ale tecii de mielină. Într-o manieră similară, un alt inel fin de citoplasmă este prezent la exteriorul tecii de mielină, reprezentând citoplasma celulei Schwann de la nivelul celuilalt capăt terminal, care nu se înrulează. Acest inel citoplasmatic este denumit **colier extern**. Conexiunea stabilită la acest nivel între feţele externe ale membranelor plasmatice constituie mezaxonul extern (locul de contact al capătului terminal exterior al celulei Schwann cu ea însăşi). Lamela cea mai externă a tecii de mielină este în continuitate morfologică, prin intermediul mezaxonului extern, cu membrana plasmatică a celulei Schwann.

În afara zonelor de colier intern şi extern, există posibilitatea ca citoplasma celulei Schwann să mai persiste între lamelele succesive de mielină, sub formă de mici insule denumite **incizurile Schmidt-Lantermann**, considerate defecte de fuzionare a membranelor plasmatice în procesul de înrulare. De asemenea, citoplasma se menţine în zonele perinodale, la nivelul **nodurilor Ranvier**. Toate aceste zone, confirmate prin microscopie electronică şi traduse prin disociaţii ale **liniilor dense majore**, permit o comunicare între corpul celulei Schwann şi lamboul mielinic format.

În secţiune longitudinală peste straturile de mielină, ca şi în cazul fibrelor nervoase amielinizate, se observă că celulele Schwann prezintă, la nivelul nodurilor Ranvier, o multitudine de **expansiuni citoplasmatice** ce se interdigitează cu expansiuni similare ale celulelor vecine (fig. IV.2.2).

Date din literatura de specialitate susţin existenţa unor joncţiuni de tip distanţat între lamele de mielină din zona paranodală aparţinând unui segment.

Astfel de joncţiuni nu s-au constatat între componentele mielinice a două segmente vecine.

Celula Schwann este învelită într-o **membrană bazală** care, după ce acoperă toate expansiunile citoplasmatice de la nivelul nodului Ranvier, fuzionează cu membrana bazală a celulelor Schwann vecine.

Consecutiv, de-a lungul unei fibre mielinizate, axolema este complet izolată de mediul extracelular pe distanţa unui segment internodal.

Singura zonă de comunicare cu mediul interstiţial este nodul Ranvier, la nivelul căruia fenomenele de difuziune se realizează prin intermediul membranei bazale. De altfel, această zonă are o slabă rezistenţă electrică, aici fiind concentrate canale de sodiu, legate de citoschelet prin filamente de ancrină.

Nodul Ranvier constituie deci zona capabilă şi responsabilă de declanşarea unui **potenţial de acţiune** prin depolarizarea membranei.

Observaţie

Urmărind procesul de mielinizare pe embrioni în dezvoltare, în stadiile iniţiale, în jurul axonului se observă o singură tură formată dintr-o pereche de membrane plasmatice, alipite pe faţa lor internă. Progresiv, numărul de ture devine tot mai numeros. Pentru explicarea acestui fenomen există **două teorii**:

- numărul de ture/spirale creşte prin mişcări de rotaţie ale celulei Schwann în jurul axonului;
- rotirea axonului are drept urmare tracţiunea asupra lamboului în formare.

Nici una dintre cele două ipoteze nu este pe deplin acceptată.

Mai mult, în literatura de specialitate se afirmă că procesul de mielinizare este neuniform în timpul dezvoltării embrionare, existând diferenţe considerabile în raport cu localizarea, şi, respectiv, funcţia anumitor arii ale sistemului nervos. Astfel, la naştere, mielinizarea este aproape încheiată pentru nervii motori, dar continuă după naştere, câteva luni pentru nervii senzitivi şi câţiva ani pentru axonii comisurali şi alte traiecte nervoase ale sistemului nervos central.

Scanned with OKEN Scanner

2.1.2. CARACTERISTICI ÎN CADRUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

În sistemul nervos central, celula mielinizantă este **oligodendrocitul**, care prezintă câteva prelungiri citoplasmatice.

Fiecare din aceste prelungiri generează un segment internodal pe o singură fibră nervoasă sau pe fibre nervoase diferite, astfel încât rotaţia independentă a oligodendrocitului este imposibilă. Corpul oligodendrocitului, menţinând citoplasmă şi nucleu, este localizat în vecinătatea fibrelor nervoase mielinizate prin prelungiri, la o oarece distanţă de acestea.

Spre deosebire de celulele Schwann, oligodendrocitul nu este tapetat de o lamină externă.

Mielinizarea începe în perioada de alungire a fibrei nervoase şi nu poate fi acceptată ideea de răsucire desfăşurată în paralel cu alungirea. Spre deosebire de sistemul nervos periferic, procesul de mielinizare din sistemul nervos central nu este pe deplin elucidat.

În prezent, se acceptă, în general, că este vorba despre **activităţi sincrone** desfăşurate în paralel în celula mielinizantă (oligodendrocitul) şi fibra nervoasă, care realizează interacţiuni reciproce. Date experimentale *in vivo* şi *in vitro*, au permis să se întrevadă:

- fenomene de recunoaştere reciprocă, în stadiul iniţial, între celula mielinizantă şi fibra nervoasă;
- interacţiuni reciproce prin semnale moleculare, responsabile, pe de o parte, pentru inducerea dimensiunilor şi orientării fibrei nervoase şi, pe de altă parte, de stimularea activităţilor de sinteză ale celulelor mielinizante (pentru molecule de structură).

Astfel, după găzduirea unei fibre nervoase în şanţul creat într-o prelungire citoplasmatică, aceasta se alungeşte progresiv şi se înfăşoară concentric în jurul axonului, din exterior spre interior, excluzând progresiv citoplasma.

Se creează un **lambou membranar**, iar mişcarea de înrulare a prelungirii oligodendrocitului (în alungire progresivă) este considerată centripetă, spre deosebire de mişcarea realizată de celula Schwann – centrifugă.

Între teaca de mielină din sistemul nervos periferic şi sistemul nervos central există unele **diferenţe**:

- în sistemul nervos central, nodurile Ranvier sunt mai mari iar segmentele internodale mai scurte; acest fapt determină o conducere saltatorie mai rapidă;
- incizurile Schmidt-Lantermann nu se observă în sistemul nervos central, deoarece citoplasma persistă numai la nivelul colierului intern şi în zona paranodală;
- în sistemul nervos central, datorită absenţei laminei externe oligodendrocitare şi distanţării corpului celular de fibra/fibrele nervoase mielinizată/mielinizate, la nivelul tecii de mielină, stratul situat cel mai superficial este complet lipsit de citoplasmă; consecutiv, în cazul în care prelungirile nervoase sunt foarte apropiate, ele vin în contact direct prin tecile de mielină care fuzionează, la nivelul unei linii intraperiodice care devine comună;
- componentele proteice din mielina sistemului nervos central nu sunt identice cu cele din mielina sistemului nervos periferic, determinând o altă periodicitate; proteolipidele apar ca molecule transmembranare şi sunt reprezentate de PLP şi DM_{20}, care asigură coeziunea feţelor externe ale membranei celulare (linia intraperiodică); proteina bazică mielinică determină fuziunea feţelor interne ale membranelor celulare şi formarea liniei dense majore; glicoproteinele existente aparţin superfamiliei imunoglobulinelor şi joacă rol de molecule de adeziune şi de recunoaştere, având domenii extracelulare lungi.

2.1.3. ROLUL TECII DE MIELINĂ

Teaca de mielină are, în primul rând, un rol de **izolator electric**, împiedicând schimburi ionice între axoplasmă şi mediul extracelular. Schimburile se desfăşoară numai la nivelul nodurilor Ranvier, determinând depolarizarea electrică a membranei şi generarea de potenţial de acţiune. Acest potenţial va fi transmis prin axoplasmă şi prin exteriorul tecii de mielină, până la următorul nod Ranvier, realizând astfel conducerea saltatorie cu o mai mare viteză. Excitaţia fiind restrânsă la nivelul

Scanned with OKEN Scanner

nodurilor Ranvier, consumul energetic pentru propagare este mai redus. S-a demonstrat că viteza de conducere este proporţională cu diametrul fibrei nervoase. Astfel, s-a observat că pentru a atinge o viteză a influxului de 100 m/sec, realizată de o fibră mielinizată cu diametrul de 20 μm, o fibră amielinizată ar trebui să aibă un diametru de mai mulţi centimetri.

2.2. FIBRA NERVOASĂ AMIELINIZATĂ

Fibrele nervoase amielinizate se caracterizează prin existenţa, de-a lungul lor, a unei teci celulare alcătuită din celule Schwann, **teaca de mielină** fiind **absentă**. Denumite şi fibre Remack, sunt prezente la nivelul sistemului nervos periferic, unde formează fibrele nervoase simpatice postganglionare.

Absenţa tecii de mielină se explică prin capacitatea celulei Schwann de a adăposti, în corpul ei, **mai multe fibre nervoase**, în **mai multe depresiuni** (până la 20) (fig. IV.2.4). Fiecare depresiune creată poate conţine un singur sau mai mulţi axoni (fascicule de axoni). Acest fapt face imposibilă formarea mielinei în jurul tuturor cilindraxilor. Ca şi în cazul fibrelor nervoase mielinizate, depresiunile citoplasmatice comunică prin mezaxon cu mediul extracelular, iar marginile jgheaburilor formate nu fuzionează complet, făcând posibilă comunicarea directă între axolemă şi substanţele extracelulare.

În organizarea unui nerv, un şirag de celule Schwann poate să realizeze un număr extrem de mare de depresiuni, găzduind astfel mai multe fibre nervoase; în acest caz, este vorba de fibre poliaxonale.

3. SINAPSELE NEURONALE

În funcţionalitatea ţesutului nervos, transferul impulsului de la un neuron la altul se realizează prin intermediul unor joncţiuni intercelulare specializate, denumite **sinapse interneuronale**.

Astfel, impulsul nervos este transmis din neuron în neuron (din neuron presinaptic în neuron postsinaptic), de-a lungul unor circuite

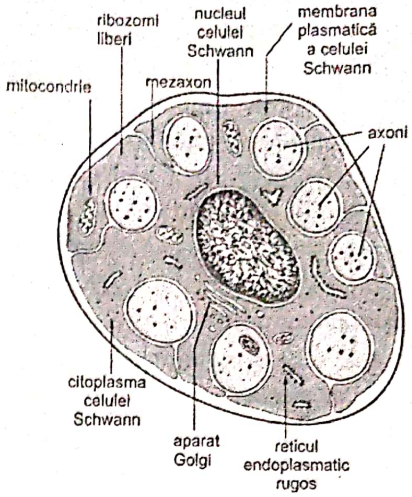


Fig. IV.2.4. Fibre nervoase amielinizate – schemă după (Poirier, Cohen, Bernaudin, 1977)

bine determinate, ceea ce permite o activitate integrativă a ţesutului nervos în interiorul unui organism. Se apreciază că numărul sinapselor în sistemul nervos central uman este de ordinul a 10^{14}.

Cunoaşterea ultrastructurii sinapselor a făcut posibilă înţelegerea şi acceptarea "doctrinei neuronale", mult dezbătută anterior. Structuri de tip sinaptic pot fi prezente şi între fibra nervoasă şi o ţintă nonneuronală, de exemplu muşchi striat scheletal, muşchi neted (vezi Capitolul III – Ţesutul muscular) sau glande.

Funcţional, există **două tipuri** de sinapse: **electrice** şi **chimice**. Acestea diferă prin sistemul de transmitere a impulsului nervos şi prin procesul de declanşare a potenţialului de acţiune.

Sinapsele electrice sunt mai puţin frecvente la mamifere. Din punct de vedere ultrastructural şi molecular, fac parte din categoria **joncţiunilor distanţate** (**gap**), care permit (ca şi în alte ţesuturi, respectiv muscular neted şi muscular cardiac), schimburi ionice intercelulare bidirecţionale. Ca regulă generală, datorită poziţiei unui neuron într-un circuit, schimburile sunt unidirecţionale, astfel încât impulsul electric difuzează direct de la un neuron la altul. Transmiterea prin aceste sinapse este foarte rapidă. Sunt prezente la nivelul trunchiului cerebral, cortexului cerebral şi în retină.

Sinapsele chimice reprezintă marea majoritate a sinapselor existente în organismul uman. La nivelul lor transmiterea se realizează prin intermediul unor substanţe chimice (**neurotransmiţători şi neuromodulatori**).

Scanned with OKEN Scanner

Aceste sinapse conţin **trei elemente** constitutive: **componenta presinaptică** (eliberatoare de neurotransmiţători), **fanta sinaptică** (spaţiu intercelular de 20-30 nm, care conţine glicoproteine şi glicozaminoglicani) şi **componenta postsinaptică** (care conţine receptorii pentru neurotransmiţători) (fig. IV.3.1). În acest tip de sinapse, influxul nervos este obligatoriu unidirecţional.

În cursul funcţionării unei sinapse chimice, sub influenţa neurotransmiţătorilor se poate realiza:

- depolarizarea postsinapsei (prin deschiderea canalelor de sodiu) şi generarea unui potenţial de acţiune, numit potenţial postsinaptic excitator; în această situaţie, o astfel de sinapsă este considerată **excitatorie**;
- nemodificarea polarizării sau mai frecvent hiperpolarizarea (prin deschiderea canalelor de clor), cu instalarea unui potenţial postsinaptic inhibitor, situaţie în care sinapsa este considerată **inhibitorie**.

Neurotransmiţătorii nu sunt direct responsabili de reacţia membranei postsinaptice, ci ei au rol de a induce modalitatea de răspuns a acesteia.

În sistemul nervos central sinapsele sunt localizate exclusiv în substanţa cenuşie, iar în sistemul nervos periferic – în ganglionii autonomi (simpatici şi parasimpatici) şi în organe periferice (receptoare sau efectoare).

Observaţie
Date recente din literatura de specialitate introduc conceptul de **transmisie de volum**, ca o altă posibilitate de comunicare interneuronală în sistemul nervos central. Conform acestui concept, neurotransmiţătorii existenţi în mediul extracelular cerebral acţionează în principal pe grupuri sau câmpuri de celule care conţin receptori adecvaţi, şi nu asupra neuronilor individuali. Acest tip de transmisie, mai lent comparativ cu transmisia sinaptică, ar putea funcţiona în anumite situaţii particulare (de exemplu, alertă, conştienţă, durere, somn).

În afară de sinapse, considerate joncţiuni intercelulare specializate, între neuronii sistemului nervos central au mai fost evidenţiate **joncţiuni aderente** şi **contacte în focar**, similare celor din ţesutul epitelial.

Rolul principal al acestora este de consolidare şi menţinere în poziţie a neuronilor, fără a avea implicaţii în transmiterea impulsului nervos.

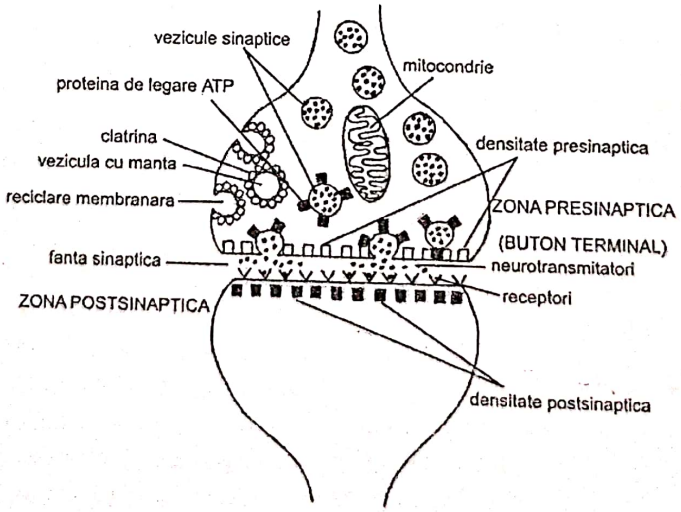


Fig. IV.3.1. Sinapsă – ultrastructură, organizare moleculară – schemă după (Ross, Kaye, Pawlina, 2003)

Scanned with OKEN Scanner

3.1. STRUCTURA ŞI ULTRASTRUCTURA SINAPSEI

Deşi în microscopia optică şi coloraţia de rutină nu este posibilă identificarea sinapselor, coloraţiile speciale (impregnare argentică – metoda Golgi) pentru evidenţierea neuronilor fac posibilă vizualizarea acestora, sub forma unor **corpi ovali**. Aceşti corpi ovali reprezintă terminaţiile axonale ale neuronului presinaptic în asociere intimă cu suprafaţa neuronului postsinaptic.

La nivelul sinapselor, cele două membrane (pre şi postsinaptică) sunt paralele între ele, chiar dacă traiectul este uşor curbat. Între cele două membrane materialul extracelular apare granular, omogen, de densitate electronică mică, lipsit de structuri filamentoase sau fibrilare de ancorare.

Zona presinaptică este formată frecvent din **butonul terminal**, echivalentul unui corp oval identificabil în coloraţii speciale. Butonul terminal reprezintă o porţiune scurtă şi mai dilatată a fibrei nervoase (de cele mai multe ori axonală). Există însă şi posibilitatea ca zonele presinaptice să apară sub forma unor **dilatări** situate pe lungimea axonului, numite **butoni "en passant"**. În vecinătatea butonului terminal, fibra nervoasă pierde teaca de mielină şi teaca celulelor Schwann. Citoplasma conţine un număr relativ mare de mitocondrii, elementele de citoschelet şi câţiva tubuli scurţi de reticul endoplasmatic neted.

Elementele ultrastructurale caracteristice sunt **veziculele sinaptice (sinaptozomi)** şi **particularităţile membranei presinaptice**.

Veziculele sinaptice apar ca structuri delimitate de o membrană de tip unitate membranară, cu diametrul între 30-100 nm. Enzimele din axoplasmă împiedică degradarea neurotransmiţătorilor.

La o sinapsă în repaus veziculele numeroase sunt situate la oarecare distanţă de membrana presinaptică, iar câteva sunt ataşate acesteia. La sinapsa în activitate, veziculele, extrem de numeroase, sunt ataşate membranei presinaptice.

Pe criterii ultrastructurale, se pot deosebi: **vezicule mici** (care conţin neurotransmiţători) şi **vezicule mari** cu miez dens (care conţin neuromodulatori).

Veziculele sinaptice mici, cu diametru de 40-50 nm, au un conţinut omogen electron-clar şi o formă sferică (vezicule S). În marea lor majoritate sunt localizate în vecinătatea membranei presinaptice. Conţinutul lor este reprezentat, în principal, de acetilcolină, purine şi/sau aminoacizi. Există şi un număr redus de vezicule mici cu un centru electron-dens, care conţin monoamine şi/sau purine. Pe preparate electrono-microscopice au fost identificate şi vezicule mici electron-clare cu formă (posibil artefactuală) aplatizată, cilindrică sau ovalară (vezicule F), al căror conţinut este constituit în special de acidul γ-aminobutiric (GABA).

Veziculele mari cu miez dens ating 70 nm diametru şi prezintă central sau paracentral o zonă electron-densă, separată de membrană printr-un halou clar. Aceste vezicule sunt situate la distanţă de membrana presinaptică (zona activă), exocitoza lor având loc pe laturile butonului terminal. Conţinutul lor este reprezentat în principal de neuromodulatori, uneori în asociaţie cu neurotransmiţători "clasici". Unele dintre aceste vezicule conţin proteine de asociaţie; sunt asemănătoare cu granulele cromafine, acestea din urmă atingând însă diametre de 250-280 nm.

Spre deosebire de datele clasice, s-a demonstrat în prezent că într-o veziculă sinaptică pot coexista mai mulţi mediatori.

Membrana presinaptică apare în microscopia electronică de transmisie ca având o foiţă internă mai groasă şi mai electron-densă, aspect datorat prezenţei unui material dens, asociat cu numeroase mitocondrii. Prin tehnici speciale (crio-fracturare, microscopie electronică de baleiaj) s-a constatat că de pe faţa internă a membranei plasmatice se desprind proiecţii în formă de **conuri**, orientate în interiorul citoplasmei. Acestea au un aranjament ordonat şi sunt legate între ele prin microfilamente de **actină**. Structura complexă a fost numită **grilă presinaptică** sau **densitate presinaptică** şi, împreună cu veziculele sinaptice asociate, formează zona activă a sinapsei. Pe faţa externă a membranei presinaptice, în ariile corespunzătoare dintre bazele expansiunilor coniforme, apar înfundări ale membranei plasmatice numite **sinaptopori**.

Fanta sinaptică, delimitată între neuronul presinaptic şi neuronul postsinaptic, face parte din spaţiul extracelular al sistemului nervos central.

Scanned with OKEN Scanner

Zona postsinaptică se găseşte situată faţă în faţă cu membrana presinaptică şi apare la microscopul electronic ca o membrană asimetrică, cu foiţa internă îngroşată şi electron-densă, prin depunerea unui material omogen. (Îngroşarea şi densitatea postsinapsei depăşeşte pe cea a presinapsei.) Această densificare este numită **densitate postsinaptică** sau **lacis joncţional postsinaptic**. Ea conţine moleculele **receptor** pentru neurotransmiţători care, cuplate cu aceştia, determină deschiderea canalelor ionice, permiţând astfel modificarea permeabilităţii şi, în consecinţă, a polarizării postsinapsei. Electrono-microscopic, la mică distanţă de membrana postsinaptică se remarcă o aglomerare de cisterne aglomerate paralele, constituind **aparatul spinos**, descris în special la baza spinilor dendritici.

Sinapsele în care membrana postsinaptică prezintă o densificare şi îngroşare extrem de accentuată şi o fantă sinaptică de 30 nm sunt denumite **sinapse asimetrice**; funcţional, sunt sinapse de tip **excitator**.

Mai puţin frecvent, unele sinapse prezintă o membrană postsinaptică cu aceeaşi grosime şi densitate cu presinapsa şi o fantă sinaptică ceva mai mică (20 nm); acestea sunt denumite **sinapse simetrice** şi, funcţional, sunt, în general, de tip **inhibitor**.

În funcţie de componentele neuronale care intră în structura unei sinapse există mai multe **tipuri morfologice**:

- **sinapsa axo-dendritică**, în care axonul reprezintă presinapsa, iar dendrita, postsinapsa; numărul mare de dendrite determină o suprafaţă receptoare mai mare şi, consecutiv, un număr mare de postsinapse;
- **sinapsa axo-somatică**, în care postsinapsa este reprezentată de corpul celular al unui neuron;
- **sinapsa axo-axonală**, în care postsinapsa este reprezentată tot de un axon; se realizează fie în segmentul iniţial al axonului, fie în vecinătatea extremităţii terminale a acestuia.

Mai pot exista sinapse **dendro-dendritice**, **dendro-somatice** şi **somato-somatice** (rare).

Deşi sinapsele sunt definite ca joncţiuni de comunicare între neuroni, ele nu au numai rol de transmitere a impulsului nervos de la neuron presinaptic la neuron postsinaptic, ci pot chiar interveni asupra informaţiei transmise. Această intervenţie se realizează prin intermediul sinapselor axo-axonale, unde neuronul presinaptic, prin efectul (inhibitor sau excitator) pe care îl produce asupra neuronului postsinaptic, participă indirect în sinapsele axo-dendritice sau axo-somatice pe care acesta din urmă le stabileşte, la rândul lui.

În afara ţesutului nervos, se pot realiza sinapse între celule receptoare şi neuroni (epiteliu senzorial) şi între celule efectoare şi neuroni (fibre musculare, celule secretoare).

3.2. HISTOFIZIOLOGIA SINAPSEI

Impulsul nervos reprezintă un **potenţial de acţiune** transmis de-a lungul axonului determinând **depolarizarea membranei plasmatice** care, la nivelul presinapsei, declanşează **deschiderea canalelor de calciu voltaj-dependente**. Pătrunderea calciului în terminaţia presinaptică este urmată de procesul de **eliberare a veziculelor sinaptice**, fenomenele având o anumită succesiune: **deplasarea** spre zonele active ale membranei presinaptice, **ataşarea** la aceasta, **fuziunea** urmată de **deschiderea sinaptoporilor**, **eliberarea neurotransmiţătorului**.

Etapa de ancorare a veziculelor sinaptice la membrana sinaptică este influenţată de prezenţa a două proteine transmembranare: **sinaptotagmina**, cu afinitate pentru calmodulină şi **sinaptofizina**, din familia conexinelor.

Etapa de fuzionare este influenţată de existenţa, pe membrana veziculelor sinaptice, a unui **factor proteic NSF** (*eng.* N-ethyl-maleimide-sensitive factor) – ATP-dependent – care se cuplează cu un factor solubil de ataşare a proteinelor (SNAP), pentru care există receptori membranari. Consecutiv, are loc eliberarea de neurotransmiţători prin exocitoză, difuziunea lor în fanta sinaptică şi, ulterior, cuplarea cu receptorii corespunzători.

Există, în raport cu localizarea, două categorii de vezicule sinaptice: **asociate** zonei active şi **adiacente** acestei zone. Acestea din urmă constituie populaţia veziculară de rezervă şi sunt menţinute într-un "**conglomerat**" datorită unei molecule proteice mici, **sinapsina I**, ataşată de suprafaţă.

"Conglomeratul" intracelular este conectat la filamentele de **actină** ale citoscheletului, prin

Scanned with OKEN Scanner

intermediul altor două molecule, **sinapsina II** şi **proteina rab3a**. El se desface în momentul în care sinapsina I este fosforilată, iar veziculele de rezervă se orientează înspre zona liberă.

În cadrul acestui proces, membrana veziculelor sinaptice mici se adaugă progresiv membranei presinaptice, determinând un **excedent** (surplus) de membrană. Se realizează astfel o permanentă deplasare a excedentului de membrană spre feţele laterale ale butonului presinaptic. La acest nivel se formează **vezicule cu manta** (conţinând **clatrină**), după modelul endocitozei, care se ataşează apoi tubulilor REN. Aici va avea loc o sinteză locală de neurotransmiţători, pentru ca, printr-un proces de "înmugurire", REN să producă noi vezicule sinaptice. Acest ciclu este cunoscut şi sub termenul de **reciclare membranară a veziculelor**.

Pentru veziculele mari nu apare fenomenul de reciclare membranară, deoarece neuropeptidele sunt sintetizate la nivelul corpului celular, împachetate în vacuole golgiene şi transportate prin flux axonal anterograd spre zona presinaptică.

Există o mare varietate de **neurotransmiţători** şi de **neuromodulatori**.

În categoria **neurotransmiţătorilor** se înscriu cei consideraţi "clasici" (acetilcolina, catecolamine, serotonina sau 5-hidroxitriptamina, histamina), alături de purine (adenozina, ATP-ul), acizi aminaţi (glutamat, aspartat – cu rol excitator, glicina, GABA – cu rol inhibitor), monoxidul de azot.

Acetilcolina este eliberată la nivelul plăcii motorii, fibrelor preganglionare simpatice şi parasimpatice, fibrelor postganglionare parasimpatice, fibrelor preganglionare din medulosuprarenală, fibrelor simpatice asociate glandelor sudoripare, precum şi la nivelul unor sinapse în sistemul nervos central. Neuronii care sintetizează acest mediator poartă denumirea de **neuroni colinergici**. Postsinaptic, există două categorii de receptori: muscarinici (în fibrele musculare netede, cord, glande endocrine, ganglioni autonomi şi sistem nervos central) şi nicotinici (în ganglioni autonomi, sistem nervos central şi fibrele musculare striate). Structura receptorului nicotinic este de tip pentamer – $2\alpha\beta\gamma\delta$, cele 5 subunităţi delimitând central un canal ionic; prezintă un domeniu citoplasmatic, un domeniu membranar şi un domeniu extracelular, extins pe o distanţă de 6 nm în fanta sinaptică. Consecutiv acţiunii unor medicamente sau toxine (de exemplu, toxina botulinică), cantitatea de acetilcolină poate deveni insuficientă, fie prin defect de eliberare, fie prin defect de cuplare cu receptorii; aceasta are consecinţe grave la nivelul musculaturii respiratorii şi scheletice.

Adrenalina, noradrenalina şi dopamina sunt denumite, în ansamblu, **catecolamine** datorită nucleului catecolic comun existent în structura lor biochimică. Ele se formează printr-o serie de reacţii enzimatice, pornind de la aminoacidul fenilalanină. **Noradrenalina** este specifică sistemului nervos autonom, neuronii care sintetizează acest mediator fiind numiţi **neuroni adrenergici**. **Adrenalina** este specifică sistemului nervos central. În terminaţia presinaptică, veziculele de catecolamine sunt asociate, în proporţie de 4:1, cu ATP-ul care are rol de cotransmiţător. Noradrenalina şi adrenalina sunt sintetizate şi la nivelul medulosuprarenalei (20-25% noradrenalină, 75-80% adrenalină); eliberarea de adrenalină este stimulată de situaţii critice: frică acută, stress intens, care determină reacţiile de "luptă sau fugă".

Monoxidul de azot se sintetizează în concentraţii mici, printr-o reacţie enzimatică în lanţ, direct în fanta sinaptică, unde difuzează şi, acţionând asupra membranei postsinaptice, declanşează un potenţial de acţiune.

Neuromodulatorii sunt reprezentaţi de **neuropeptide** cu acţiune reglatoare pe receptori mai frecvent extrasinaptici; există neuropeptide opioide şi non-opioide. Categoria **neuropeptidelor opioide** cuprinde substanţe derivate din pro-opio-melanocortină, pro-enkefalină, pro-neoendorfină. Categoria **substanţelor non-opioide** include produşii elaboraţi de celulele sistemului endocrin difuz, cu localizare digestivă (VIP, bradikinina, colecistokinina, substanţa P, neurotensina), neurohormoni eliberaţi de hipotalamus (TRH, somatostatina), hormoni eliberaţi de neurohipofiză (oxitocina, vasopresina).

La nivel postsinaptic, **receptorii** pentru neurotransmiţători reprezintă **canale de sodiu ligand-dependente**; legarea transmiţătorului la aceşti receptori determină deschiderea acestor canale şi influx de sodiu în postsinapsă, urmat de depolarizarea acesteia. Consecutiv, are loc deschiderea canalelor de sodiu voltaj-dependente

Scanned with OKEN Scanner

din zona adiacentă şi generarea potenţialului de acţiune (răspuns excitator) care se va transmite de-a lungul celui de al doilea neuron. Stimularea prin neurotransmiţători este rapidă (mai puţin de 1 msec). Rezultatul acţiunii neurotransmiţătorilor depinde de cantitatea de neurotransmiţător şi durata eliberării acestuia, controlată şi reglată printr-un proces de recaptare şi/sau degradare; la nivelul fantei sinaptice şi a membranei postsinaptice. **Recaptarea**, denumită şi **preluare de înaltă afinitate**, se realizează printr-un proces de endocitoză şi acţionează pentru 80% din cantitatea totală de molecule eliberate; astfel, este posibilă reutilizarea, prin reciclare, a neurotransmiţătorilor. Restul de 20% este degradat prin intervenţia unor enzime specifice (de exemplu, acetilcolin-esteraza pentru acetilcolină, catecol-o-metil-transferaza şi monoamin-oxidaza pentru noradrenalină), localizate la nivelul membranei postsinaptice.

De asemenea, în transmiterea impulsului nervos intervin natura, numărul şi distribuţia **receptorilor** postsinaptici, precum şi condiţiile existente în momentul activării sinapsei, astfel încât un neurotransmiţător poate produce efecte diferite, în situaţii diferite.

Observaţie
Se consideră că un neuron postsinaptic poate primi şi procesa un număr extrem de variabil de impulsuri, număr care poate ajunge la ordinul zecilor de mii; consecutiv, el va prezenta pe toată suprafaţa sa un număr echivalent de sinapse.
Generarea unui influx nervos la nivel postsinaptic este posibilă ca urmare a cumulării activităţilor desfăşurate într-un număr de sinapse (excitatorii şi/sau inhibitorii) de ordinul sutelor.

Spre deosebire de neurotransmiţători, **neuromodulatorii** acţionează asupra unor **receptori specifici** care, prin intermediul unui traducător de semnal (de tip proteine G sau kinaze), generează un sistem mesager secundar – AMP ciclic-protein-kinaze-fosforilaze – cu efecte reglatoare asupra postsinapsei.

Stimularea prin neuromodulatori este mai lentă (câteva minute).

4. CELULELE DE SUSŢINERE

Celulele de susţinere reprezintă celule obligatoriu prezente ca parte componentă a ţesutului nervos, fiind localizate în asociere strânsă cu neuronii. Din punct de vedere cantitativ sunt mult mai numeroase comparativ cu neuronii (ajungând până la de 10 ori numărul neuronilor); totuşi, datorită dimensiunilor mai mici, volumetric reprezintă aproximativ jumătate din masa totală a ţesutului nervos.

Observaţie
Deşi neuronul este considerat unitatea morfo-funcţională a ţesutului nervos, această definiţie este însă parţial limitativă, deoarece în funcţionalitatea acestui ţesut sunt implicate ambele tipuri de celule componente. Relaţiile de tip **simbioză** care există între neuroni şi celulele de susţinere au fost confirmate experimental: astfel, culturile *in vitro* de neuroni impun şi prezenţa celulelor de susţinere, fără de care neuronii nu pot prolifera.

La nivelul **sistemului nervos central**, celulele de susţinere sunt denumite **nevroglii** sau **celule gliale**. În histologia clasică au fost descrise două tipuri de nevroglii: **macrogliile** (în cadrul cărora se diferenţiază astrocitele şi oligodendrocitele) şi **microgliile**; ulterior, în această categorie au fost incluse şi **celulele ependimare**. În **sistemul nervos periferic**, celulele de susţinere sunt reprezentate de **celulele Schwann** (pentru nervii periferici) şi **celulele satelit** (pentru ganglionii nervoşi).

Deşi iniţial au fost considerate celule de **susţinere** şi **suport** pentru neuroni, actualmente este demonstrat faptul că aceste celule sunt **metabolic active**, contribuind astfel la realizarea funcţionalităţii ţesutului nervos. În plus, funcţionează ca **izolator electric** pentru corpurile şi prelungirile neuronale. Totuşi, ele nu pot fi stimulate şi nu participă la transmiterea impulsului nervos – cu toate că, între ele, sunt stabilite joncţiuni de comunicare.

Din punct de vedere **histogenetic**, celulele gliale se dezvoltă din **neuroectoderm**, pe linie

Scanned with OKEN Scanner

spongioblastică. Excepţie face **microglia**, care este o celulă migrată (cu origine în măduva osoasă hematogenă) şi reprezintă un component al **sistemului mononuclear fagocitar**. Celulele gliale, dar mai ales astrocitele, au rol şi în procesul de histogeneză, realizând tiparul necesar migrării neuroblastelor şi intervenind în direcţionarea dezvoltării fibrelor.

În această subsecţiune vor fi descrise numai celulele gliale; celulele Schwann au fost prezentate anterior, în secţiunea 2.1 a acestui capitol, datorită implicării lor în organizarea tecii de mielină, iar celulele satelit vor fi tratate ca şi componente ale sistemului nervos periferic, în cadrul ganglionilor spinali (secţiunea 7.2.1).

4.1. ASTROCITUL

Astrocitele, cele mai mari celule gliale, au o formă de tip stelat, cu multiple prelungiri citoplasmatice, ramificate în diverse direcţii. Corpul celular are dimensiuni medii, iar citoplasma conţine toate organitele (moderat reprezentate) şi un citoschelet format din numeroase filamente intermediare (**gliofilamente**, bogate în **proteină gliofibrilară acidă**). În microscopia optică, astrocitele pot fi evidenţiate prin tehnici speciale de impregnare metalică sau prin imunohistochimie (utilizând anticorpi anti-proteină gliofibrilară acidă). Există **două tipuri** de astrocite: **protoplasmatice** şi **fibroase**.

Astrocitele protoplasmatice (fig. IV.4.1) se găsesc predominant în substanţa cenuşie a sistemului nervos central şi prezintă prelungiri ceva mai puţin alungite şi extrem de ramificate. Prin membrana plasmatică, în special la nivelul prelungirilor, stabilesc joncţiuni distanţate atât cu astrocitele vecine, cât şi cu neuronii. Unele astrocite situate înspre suprafaţa sistemului nervos central (creier, cerebel, măduvă) emit prelungiri citoplasmatice care se etalează, formând o lamă de înveliş astrocitar ce vine în contact direct cu membrana bazală pe care sunt situate celulele turtite ale piei mater. Se formează astfel membrana pia-glială (glia limitans), barieră relativ impermeabilă interpusă între lichidul cefalo-rahidian şi sistemul nervos central.

Astrocitele emit, de asemenea, prelungiri citoplasmatice, denumite şi **picioare vasculare**

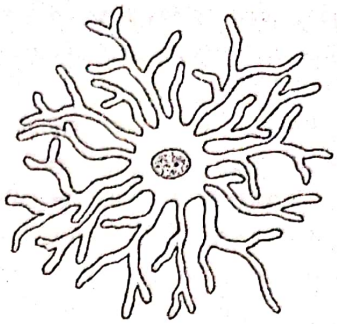


Fig. IV.4.1. Astrocit protoplasmatic – schemă în MO

Fig. IV.4.2. Astrocit fibros – schemă în MO

(sau **picioruşe vasculare**), care învelesc într-un manşon complet capilarele; între membrana bazală a capilarelor şi învelişul astrocitar se menţine un mic spaţiu pericapilar. Se realizează astfel un sistem de barieră, denumit **barieră hemato-encefalică** (prezentată în secţiunea 8.7), ce determină particularităţi în schimburile între sânge şi ţesutul nervos. În această barieră, rolul principal îl joacă însă endoteliul capilar, manşoanele astrocitare fiind importante în menţinerea funcţionalităţii endoteliului. Există posibilitatea ca însuşi corpul celular astrocitar să stabilească un contact direct cu peretele vaselor.

Astrocitele fibroase (fig. IV.4.2) se găsesc în special în substanţa albă a sistemului nervos central, fiind prezente în număr mai mic şi în substanţa cenuşie periventriculară. Corpul celular este ceva mai mic, dar prelungirile sunt mai lungi, mai subţiri şi mai puţin ramificate (formă care a determinat compararea celulei cu un păianjen). Nucleul corpului celular prezintă o cromatină mai densă, iar citoplasma palidă are mai puţine organite şi particule de glicogen. Elementul caracteristic îl constituie o densitate mare a gliofilamentelor (8 nm diametru), comparativ cu astrocitele protoplasmatice; acestea conferă celulei o mai mare rigiditate.

Scanned with OKEN Scanner

Ca şi astrocitul protoplasmatic, astrocitul fibros prezintă acelaşi tip de relaţii cu capilarele sanguine, pia mater şi interastrocitare. Totuşi, nu există un contact direct cu pia mater şi vasele sanguine, fiind separate printr-o membrană bazală proprie.

Este tot mai acceptată ideea că cele două forme de astrocit reprezintă, în fapt, o aceeaşi celulă cu mici diferenţe fenotipice, consecinţă a unor interrelaţii cu elementele mediului înconjurător (substanţă cenuşie, substanţă albă).

Prelungirile astrocitare se insinuează între neuroni, ajungând în contact intim cu prelungirile acestora şi realizând un sistem tip teacă în zonele lipsite de mielină (nodurile Ranvier, terminaţiile axonale). Astfel, prezenţa lor la nivelul fantei sinaptice asigură o **selectivitate a transmisiei nervoase**, prin blocarea difuziunii neurotransmiţătorilor şi, respectiv, menţinerea în fantă.

S-a demonstrat că şi astrocitul produce mici cantităţi de aminoacizi (glutamat), ceea ce determină o interacţiune neuron-astrocit. Au fost demonstrate şi roluri metabolice ale astrocitelor; de exemplu, ele sunt capabile să stocheze glicogen, care sub acţiunea unor neurotransmiţători (VIP, noradrenalină) suferă glicogenoliză cu eliberare de glucoză, utilizată ca sursă energetică de către neuronii scoarţei cerebrale.

De asemenea, astrocitele au rol în menţinerea homeostaziei, reglând concentraţiile unor substanţe din spaţiul extracelular (ioni, metaboliţi rezultaţi din neurotransmiţători şi neuromodulatori). Astrocitele intervin şi în transportul activ transcitoplasmatic către neuroni al unor materiale preluate din sânge, precum şi în digestia parţială a unora dintre ele; acest lucru a fost demonstrat prin utilizarea unor trasori electron-denşi de variate greutăţi moleculare. În cazul unor leziuni la nivelul sistemului nervos central, astrocitele pot interveni în elaborarea unui ţesut cicatricial. De asemenea, proliferarea necontrolată a astrocitelor fibroase determină apariţia de tumori specifice – astrocitoame.

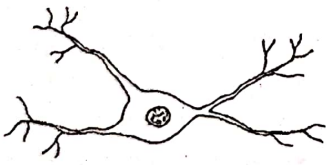


Fig. IV.4.3. Oligodendrocit – schemă în MO

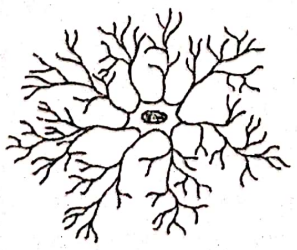


Fig. IV.4.4. Microglie – schemă în MO

4.2. OLIGODENDROCITUL

Oligodendrocitele (fig. IV.4.3) sunt prezente atât în substanţa albă, cât şi în substanţa cenuşie a sistemului nervos central, ocupând 75% din volumul total al acestuia. Celula are, comparativ cu astrocitele, un corp celular mai mic şi prelungiri citoplasmatice mai puţine, mai subţiri, cu ramificaţii mai rare. Nucleul este mic, rotund sau ovalar, cu nucleol evident, heterocromatic, iar citoplasma apare mai densă datorită bogăţiei în RER, ribozomi liberi, complex Golgi evident şi mitocondrii. Ca element caracteristic trebuie menţionată prezenţa unui număr mare de **microtubuli** (perinuclear şi în prelungiri). În substanţa albă, oligodendrocitele apar printre fibrele nervoase mielinizate, fiind denumite **oligodendrocite interfasciculare**. Aceasta se explică prin faptul că la nivelul sistemului nervos central oligodendrocitul generează teaca de mielină. (Particularităţile de producere a tecii şi structura acesteia au fost expuse în secţiunea 2.1 a acestui capitol.)

În substanţa cenuşie, corpul oligodendrocitului se găseşte aproape de corpurile neuronale, realizând aspectul de **celulă satelit**. Electronomicroscopic nu s-au evidenţiat structuri de tip joncţional la nivelul zonelor de apoziţie.

4.3. MICROGLIA

Microglia (fig. IV.4.4) se găseşte mai frecvent în substanţa cenuşie a sistemului nervos central, decât în cea albă, şi reprezintă între 5-20% din totalul celulelor gliale. În microscopia optică se pot recunoaşte după dimensiunile mici, nucleul mic,

Scanned with OKEN Scanner

uşor alungit şi citoplasmă puţină şi mai densă. Prelungirile citoplasmatice sunt scurte şi neregulate, cu structuri spiniforme (considerate în literatura de specialitate drept corespondente ale marginii viloase specifice altor macrofage). Poate fi identificată în mod specific, prin anticorpi monoclonali care evidenţiază molecule caracteristice macrofagelor. Electronomicroscopic, în citoplasmă prezintă numeroşi lizozomi, incluzii şi vezicule, cantităţi reduse de RER şi elemente de citoschelet (filamente de **actină, vimentină, microtubuli**) modeste, iar la nivelul prelungirilor membrana plasmatică realizează, din loc în loc, densificări.

Funcţional, ele pot fi activate, devenind celule sintetizante de citokine, enzime proteolitice, radicali oxigenaţi liberi şi monoxid de azot. Componente ale **sistemului mononuclear fagocitar**, microgliile au rolul de a elimina detritusuri celulare rezultate din procese fiziologice (în dezvoltarea ţesutului nervos) şi patologice; sunt celulele prezentatoare de antigen ale sistemului nervos central.

4.4. CELULELE EPENDIMARE

Glia ependimară este reprezentată de **ependimocite (celule ependimare)**, organizate sub forma unui epiteliu cubico-prismatic simplu, care tapetează în interior cavităţile din sistemul nervos central (ventriculii, canalul central al măduvei spinării). Morfologic, este singura structură care menţine citologia şi histoarhitectonica de la nivelul tubului neural.

Celulele ependimare sunt **polarizate**. Polul apical poate să prezinte cili, iar în citoplasmă – un număr mai mare de mitocondrii şi filamente intermediare. Polul bazal realizează o multitudine de invaginaţii, prin care se stabilesc contacte cu prelungirile astrocitelor. Tot la nivelul polului bazal se formează o expansiune citoplasmatică ce pătrunde pe adâncimi diferite în ţesutul nervos; în zonele în care grosimea ţesutului nervos este foarte mică, aceste expansiuni (denumite şi procese) pot să atingă pia mater. Astfel, literatura de specialitate descrie, pentru zonele respective, două membrane limitante: internă, formată din corpul celular al ependimocitelor, având rol de tapetare a ventriculului şi, respectiv, externă, formată din fuzionarea expansiunilor ependimocitare, localizată sub pia mater. Între celulele ependimare se stabilesc joncţiuni de tip aderent (zonula) şi de tip distanţat.

La nivelul ventriculilor cerebrali, celulele ependimare se transformă morfologic şi participă la formarea **plexurilor coroide**, responsabile de elaborarea lichidului cefalo-rahidian (vezi secţiunea 8.6.4). Un tip particular de celule ependimare, denumite **tanicite**, prezintă prelungiri specializate care ajung până la nivelul hipotalamusului, unde vin în contact intim cu elementele vasculare şi celulele neurosecretoare; prin intermediul acestor prelungiri, se asigură, probabil, circulaţia lichidului cefalo-rahidian spre celulele neurosecretoare.

5. HISTOFIZIOLOGIA ŢESUTULUI NERVOS

La nivelul ţesutului nervos se realizează un important **proces de sinteză**, are loc **producerea impulsului nervos** şi, de asemenea, se desfăşoară o **activitate trofică şi de regenerare**.

5.1. FUNCŢIA DE SINTEZĂ

Procesul complex de **sinteză** se desfăşoară în cea mai mare parte în corpul neuronului, în general cu o viteză destul de mare. Neuronii produc **proteine de structură, neuropeptide, hormoni şi enzime** care asigură integritatea moleculară şi structurală a tuturor elementelor celulare. Inhibarea experimentală a sintezei proteice determină modificări la nivelul membranei plasmatice (axolemă, neurolemă).

Neurotransmiţătorii sunt, de asemenea, sintetizaţi în neuroni. În cazul catecolaminelor, sinteza începe de la tirozină care, sub acţiunea tirozin-hidroxilazei, este transformată în DOPA; prin intervenţia dopa-decarboxilazei rezultă dopamină care, la rândul ei, sub acţiunea dopamin-β-hidroxilazei este hidroxilată, formând noradrenalina. Fenil-etanolamin-N-metil-transferaza transformă noradrenalina în adrenalină. Serotonina se formează prin hidroxilarea şi decarboxilarea triptofanului. Acetilcolina se

Scanned with OKEN Scanner

sintetizează pe seama colinei şi a acetil-CoA, prin intervenţia colin-acetil-transferazei. GABA rezultă prin decarboxilarea acidului glutamic. Sinteza se produce, în parte, în pericarion, în parte, la nivelul prelungirilor; toate enzimele menţionate sunt elaborate în pericarion şi transportate la nivelul prelungirilor, pe seama fluxului axonal şi dendritic.

5.2. PRODUCEREA IMPULSULUI NERVOS

Proprietatea neuronului de a transmite semnale de-a lungul prelungirilor sale se datorează **propagării impulsului nervos**, prin declanşarea unui proces electrochimic denumit **potenţial de acţiune**, şi care reprezintă o **undă tranzitorie de depolarizare** a membranei. Membrana plasmatică a neuronului conţine următoarele **tipuri** de **proteine membranare specializate**:

- pompe ionice membranare, cu rol de a menţine un gradient de concentraţie ionică diferit între mediul extracelular şi cel intracelular;
- canale ionice, cu rol de a modifica gradientul electrochimic transmembranar al neuronului; sunt considerate pori de modificare a permeabilităţii membranare faţă de ioni, ca răspuns la semnale specifice;
- canale receptor-dependente (grupate la nivelul sinapselor).

La nivel axonal, transmiterea impulsului nervos are ca punct de plecare hilul axonal, zonă bogată în canale de sodiu şi potasiu voltaj-dependente.

În condiţii de repaus, faţa externă a membranei plasmatice este încărcată electric pozitiv (datorită lichidului extracelular), iar faţa internă este încărcată electric negativ (datorită conţinutului citosolic). Această încărcare electrică este datorată concentraţiei diferite a ionilor în mediul intracelular (unde predomină ionii de sodiu şi clor) şi extracelular (unde predomină ionii de potasiu).

ATP-aza, pe seama ATP-ului, pompează ionii de sodiu spre exterior şi ionii de potasiu spre interior, raportul menţinut fiind de 3/2. Membrana plasmatică neuronală este permeabilă pentru ionii de potasiu, astfel că acesta, după ce a fost pompat intracelular, difuzează împotriva gradientului de concentraţie şi părăseşte citoplasma.

Membrana plasmatică este însă impermeabilă faţă de ionii de sodiu şi clor, astfel încât cantitatea de ioni de potasiu care părăseşte celula este mai mare faţă de cantitatea de ioni de sodiu şi clor care pătrunde, ceea ce determină, extracelular, o încărcare pozitivă importantă. Deoarece macromoleculele intracelulare sunt încărcate negativ, membrana nu permite trecerea lor spre exterior. Se realizează astfel o diferenţă de potenţial de –70 mV care reprezintă **potenţialul de repaus**. Astfel, membrana plasmatică este polarizată.

Sub influenţa unui stimul (electric, termic, mecanic, chimic), are loc o modificare a încărcării electrice pe cele două feţe ale membranei. Stimulul determină **deschiderea canalelor de sodiu** care pătrunde în citoplasmă, pe seama gradientului de concentraţie; progresiv, se produce o echilibrare a sodiului intra şi extracelular, ceea ce conduce la depolarizarea membranei. Modificările ionice transmembranare generează un semnal electric numit "potenţial de acţiune". Potenţialul de acţiune respectă legea "totul sau nimic" şi se instalează la o rată de 1.000 impulsuri/secundă.

Pătrunderea sodiului în celulă determină pozitivarea încărcării electrice a citoplasmei în acel punct (+30 mV). Modificarea va difuza de-a lungul membranei, pe faţa internă şi externă, inducând din aproape în aproape polarizarea acesteia. În momentul în care sodiul intracelular atinge un vârf, membrana devine permeabilă pentru potasiu, care, prin **deschiderea canalelor de potasiu**, începe să apară extracelular, ceea ce reface starea de polarizare a membranei (respectiv, instalarea potenţialului de repaus). Deschiderea canalelor potenţial-dependente care determină un potenţial de acţiune poate fi considerată ca un sistem local de amplificare a depolarizării membranei.

Astfel, **potenţialul de acţiune** se deplasează de-a lungul unui axon, din aproape în aproape. Potenţialul de acţiune se deplasează unidirecţional, deoarece închiderea canalelor de sodiu determină o perioadă refractară a acestora faţă de noi stimuli. Inactivarea canalelor de sodiu închise în timpul perioadei refractare împiedică propagarea retrogradă a undei de depolarizare.

Dacă potenţialul de depolarizare este slab (sub pragul critic), depolarizarea va rămâne localizată, fără să ducă la apariţia unui potenţial de acţiune.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă potenţialul de depolarizare este deasupra pragului critic, canalele de sodiu şi potasiu se deschid, provocând o modificare "explozivă", care va induce propagarea de-a lungul fibrei nervoase.

Viteza de conducere a impulsului nervos variază în funcţie de prezenţa sau absenţa mielinizării, fiind descrise **trei tipuri** de fibre: **tipul A**, de viteză înaltă, **tipul B**, de viteză medie (ambele mielinizate) şi **tipul C**, de viteză scăzută (amielinizate).

În **fibrele nervoase mielinizate**, depolarizarea are loc numai la nivelul nodurilor Ranvier, deoarece aici axolema conţine o abundenţă de canale ionice aglomerate şi este expusă direct la mediul extracelular, iar teaca de mielină nu permite, pe parcursul segmentelor internodale, difuziunea spre exterior a ionilor de sodiu implicaţi în potenţialul de acţiune. Astfel, depolarizarea membranei la nivelul nodului Ranvier este urmată de o difuziune pasivă rapidă a ionilor de sodiu pe faţa internă a membranei şi în fluidul extracelular de pe faţa externă a tecii de mielină. Se realizează astfel "difuziunea saltatorie" sau "conducerea saltatorie" a potenţialului de acţiune, depolarizarea având loc în noduri Ranvier succesive. În fibrele mielinizate cu segmente internodale lungi şi teacă groasă (1-20 μm diametru), viteza de conducere este rapidă (15-120 m/sec). Sunt încadrate în tipul A, constituie aferenţe somatice şi sunt implicate în transmiterea impulsurilor responsabile pentru senzaţiile de durere acută, temperatură, atingere, presiune şi proprioceptie. În fibrele mielinizate cu segmente internodale mai scurte şi teacă de mielină mai subţire (1-3 μm diametru), viteza de conducere este medie (3-14 m/sec). Sunt încadrate în tipul B, constituie aferenţe viscerale şi fibre autonome preganglionare.

În **fibrele nervoase amielinizate** (0,5-1,5 μm diametru), deoarece ele nu prezintă teacă de mielină şi noduri Ranvier, depolarizarea interesează în mod progresiv întreaga axolemă, canalele ionice fiind prezente uniform de-a lungul acesteia. Se realizează astfel o conducere continuă, pentru care este necesară o cantitate mai mare de energie, comparativ cu conducerea saltatorie. Viteza de conducere este lentă (0,5-2 m/sec). Ele sunt încadrate în tipul C şi constituie fibrele autonome postganglionare; sunt implicate în transmiterea impulsurilor responsabile de durerea cronică.

5.3. TROFICITATEA ŞI REGENERAREA

Neuronul are un **rol trofic** manifestat atât asupra propriilor componente (fibre), cât şi asupra altor elemente tisulare cu care formează joncţiuni (alţi neuroni, alte tipuri de celule ţintă – de exemplu, celula musculară).

> **Observaţie**
> Afectarea neuronală presupune afectarea tuturor celulelor ţintă, proces denumit **degenerare transneuronală**, anterogradă şi retrogradă. Exemplul clasic este cel al secţionării unei fibre nervoase de tip motor, urmată de atrofia muşchiului corespunzător.

Viabilitatea fibrelor nervoase presupune o **continuitate nealterată** faţă de propriul pericarion.

Orice alterare a acestei continuităţi (secţionare, compresiune prelungită) determină un **proces de degenerare**, urmat de tentativa de reparare morfologică şi funcţională. Acest proces, susţinut de reorganizări structurale şi reacţii metabolice, este numit în literatura de specialitate **reacţie axonală**; el este posibil numai în cazul în care zonele secţionate se menţin în proximitate una faţă de alta.

> **Observaţie**
> Dezvoltarea microchirurgiei în teritoriul nervos şi vascular a făcut posibilă reataşarea capetelor nervoase lezate sau secţionate, precum şi refacerea continuităţii vasculare adiacente, chiar în situaţii în care condiţia de proximitate sus-menţionată nu este îndeplinită. Chirurgia plastică şi reparatorie utilizează cu succes funcţional astfel de tehnici pentru reataşarea anumitor segmente (degete, membre).

Reacţia axonală implică **trei tipuri de modificări**, în raport cu localizarea: (*i*) **locale**, caracteristice strict locului de agresiune; (*ii*) la nivelul **segmentului distal**, unde realizează **degenerescenţa walleriană**; (*iii*) la nivelul

Scanned with OKEN Scanner

segmentului proximal, unde realizează **degenerescenţa retrogradă**.

Degenerescenţa walleriană (distală sau anterogradă), instalată datorită întreruperii fluxului axonal, se desfăşoară în etape succesive. În primele 48 de ore au loc alterări mitocondriale şi ale citoscheletului, urmate de dezintegrări ale axolemei, ceea ce determină degenerarea segmentului distal al axonului (care capătă un aspect de "mărgele", datorită întreruperilor). După un scurt interval (câteva zile, până la o săptămână), se observă fragmentarea tecii de mielină, urmată de apariţia de mase lipidice pe traiectul întregului segment distal. Implicit, sinapsa realizată prin terminaţia axonală respectivă este compromisă.

Începând aproximativ din ziua a şaptea, celulele Schwann, cu proprietăţi fagocitare, încep "curăţirea" resturilor axonale şi mielinice. Trebuie menţionat faptul că celulele Schwann, membranele lor bazale şi ţesutul conjunctiv suprajacent nu suferă modificări degenerative de-a lungul segmentului distal. La scurt timp, în zona lezată are loc o proliferare şi o hipertrofie a celulelor Schwann, cu scopul de a restabili conexiunea cu celulele Schwann din segmentul proximal. Astfel, prin proliferarea lor, celulele Schwann formează un tub celular ce delimitează un spaţiu periaxonal continuu, care, înconjurat de ţesut conjunctiv, acoperă distanţa între capătul proximal şi fosta fantă sinaptică.

Prin apariţia de benzi suplimentare de celule Schwann, lumenul tubului îşi reduce progresiv diametrul, iar în final se obliterează complet. Pe măsură ce acest proces se desfăşoară, în interiorul tubului au loc modificări: citoplasma celulelor Schwann se separă de membrana bazală suprajacentă, în paralel cu formarea de noi membrane bazale, care se vor aranja în manieră concentrică, de jur-împrejurul tubului. Se creează astfel, între celulele Schwann şi endonerv, multiple fante sau compartimente tubulare. Acestea vor servi drept ghidaj pentru regenerarea viitorului axon, dinspre segmentul proximal înspre fanta sinaptică. Creşterea axonului va avea loc pe suprafaţa externă a celulelor Schwann, urmând a fi înfăşurat de acestea, pentru mielinizare.

Degenerescenţa retrogradă este cu atât mai pronunţată cu cât leziunea axonului este mai apropiată de pericarion. Ea se extinde pe o mică distanţă de la nivelul leziunii şi se manifestă prin alterarea citoscheletului şi a organitelor prezente în axon. Degenerarea proximală este limitată până la ramul axonal colateral situat cel mai aproape, sau cel mult pe câteva segmente internodale. În paralel, în pericarion apare o migrare laterală/periferică a nucleului, fragmentarea şi dispariţia corpilor Nissl (cromatoliză sau tigroliză, instalată la 1-2 zile post-leziune, maximă la două săptămâni), fragmentarea complexului Golgi, creşterea numărului de lizozomi; întregul pericarion suferă şi un proces de hiperhidratare şi tumefiere continuă.

În cazul în care cantitatea de axoplasmă pierdută este redusă, aceste modificări sunt tranzitorii şi reversibile. (Dacă, însă, cantitatea de axoplasmă pierdută este importantă, modificările sunt definitive, determinând moartea celulară.)

Procesul de regenerare a segmentului proximal începe pe baza unei intense activităţi de sinteză proteică la nivelul corpului neuronal, care are drept consecinţă reluarea fluxului axonal anterograd. La nivelul segmentului proximal apar ramuri axonale noi, care pătrund şi înaintează (cu 3-4 mm/zi) în teaca asigurată de ţesutul conjunctiv adiacent axonului, la care se adaugă celulele Schwann proliferate (menţionate mai sus). Prima ramură care ajunge la locul fostei sinapse va avea rol de terminaţie axonală propriu-zisă, stabilind o comunicare sinaptică efectivă. Celelalte ramuri axonale noi se opresc din creştere şi involuează.

Ca şi concept general, procesul de regenerare implică fibrele din **sistemul nervos periferic**.

În **sistemul nervos central**, neuronii, fiind celule lipsite de capacitatea de diviziune, nu pot prolifera, iar distrugerea lor este definitivă. Neuronii lezaţi sunt fagocitaţi de microglii, iar celulele gliale proliferează compensator, dezvoltând cicatrici gliale care înlocuiesc zona de ţesut nervos funcţional. Astfel, leziunile localizate în sistemul nervos central, cu afectarea corpurilor neuronale, sunt permanente.

În cazul secţionării fibrelor din sistemul nervos central, procesul de fragmentare şi degenerare completă a segmentelor de axon este mult mai îndelungat, comparativ cu ceea ce se întâmplă în sistemul nervos periferic. Refacerea fibrelor la acest nivel este în general imposibilă, parţial şi datorită faptului că aici ţesutul conjunctiv

Scanned with OKEN Scanner

(şi, implicit, tecile formate de acesta) este absent. Un alt motiv citat în literatura de specialitate este prezenţa ţesutului cicatricial glial, despre care în prezent se consideră că împiedică regenerarea.

6. ELEMENTE DE HISTOGENEZĂ A ŢESUTULUI NERVOS

Dezvoltarea ţesutului nervos debutează precoce în perioada intrauterină şi continuă câţiva ani după naştere. La embrion, pe seama ectoblastului se diferenţiază, prin fenomene de inducţie de origine mezoblastică, placa neurală, şanţul neural şi apoi tubul neural. Capătul anterior al tubului neural va genera **creierul**, iar restul tubului – **măduva spinării**. Pe laturile tubului neural se dezvoltă crestele neurale, ale căror celule vor migra şi vor da naştere elementelor **sistemului nervos periferic**. Atât în peretele tubului neural, cât şi în crestele neurale se diferenţiază şi proliferează două linii celulare: **linia neuroblastică**, care va genera neuronii, celule înalt specializate, lipsite de capacitatea de mitoză şi **linia spongioblastică**, care va genera celulele de susţinere.

În histogeneza **sistemului nervos central** au fost individualizate **etape succesive şi/sau suprapuse**, comandate genetic sau generate sub influenţe epigenetice. Aceste etape, prezentate în conformitate cu datele din literatura de specialitate, sunt: **citogeneza, fibrogeneza, sinaptogeneza, chimiogeneza, mielinogeneza, gliogeneza** şi **moartea celulară**.

Citogeneza reprezintă producerea (prin multiplicare), migrarea şi gruparea neuronilor. Mitozele au loc pe faţa internă a tubului neural şi interesează atât linia spongioblastică, cât şi cea neuroblastică. Procesul de diferenţiere a neuroblaştilor în mai multe tipuri de neuroni creşte în complexitate, din zona terminală a tubului neural spre zona viitorului encefal. Într-o fază precoce, procesul de multiplicare a spongioblaştilor este mai intens. Acest fapt face posibil ca neuronii tineri să realizeze un proces de migrare lentă, de tip amoeboid, de-a lungul prelungirilor celulelor gliale formate anterior; moleculele de adeziune joacă aici un rol important. Odată ajunşi la localizările lor predestinate genetic, se finalizează diferenţierea în neuroni maturi, care nu se mai divid. Este de menţionat că iniţial se formează un excedent de neuroni, care va fi îndepărtat prin apoptoză.

Fibrogeneza, asociată citogenezei, reprezintă structurarea progresivă a fibrelor nervoase. Ea începe prin formarea dendritelor, ale căror structură şi număr sunt determinate genetic. Formarea axonului are loc printr-o creştere progresivă într-un punct al neuronului tânăr, punct care va reprezenta conul de emergenţă. Dezvoltarea axonului înspre ţinta sa este un fenomen complex, determinat de factori de adeziune, factori de tip chemotactic, inducţie de vecinătate. În cursul creşterii axonilor se poate observa şi un fenomen de recunoaştere reciprocă şi asociere, numit fasciculaţie.

Sinaptogeneza debutează *in utero* şi se continuă după naştere. Ea se desfăşoară secvenţial şi a fost urmărită în special la nivelul joncţiunilor neuro-musculare. În vecinătatea unei fibre musculare striate, conul de emergenţă (creştere) a axonului începe să se aplatizeze şi să adere pe suprafaţa acesteia, fără a se observa vreo specializare la nivelul celor două membrane celulare. Într-o etapă imediat următoare, în terminaţia axonală apar vezicule sinaptice, iar pe suprafaţa fibrei musculare – receptori pentru acetilcolină, distribuiţi difuz. Acumularea receptorilor în zona viitoarei postsinapse se face sub influenţa agrinei, secretată de neuron şi a FGF-β din mediul extracelular; alte molecule secretate de neuron stimulează activitatea genelor codificante ale receptorilor pentru acetilcolină, în nucleii juxtasinaptici. Debutul activităţii sinaptice, prin generarea de potenţial de acţiune, inhibă activitatea genelor pentru aceiaşi receptori în nucleii extrasinaptici. Mai târziu, apare o concentrare a canalelor de calciu în zona presinaptică, determinând creşterea intracelulară a acestuia, cu rol în organizarea citoscheletului. Contactul cu ţinta este esenţial în sinaptogeneză.

Chimiogeneza se desfăşoară în paralel cu sinaptogeneza şi reprezintă totalitatea proceselor de sinteză (pentru enzime, neurotransmiţători, neuromodulatori) necesară funcţionalităţii neuronilor.

Mielinogeneza începe în viaţa intrauterină, în jurul vârstei de 6 luni şi continuă după naştere

Scanned with OKEN Scanner

timp de mai mulţi ani; ea se datorează intrării în funcţiune a oligodendrocitelor şi a celulelor Schwann (vezi secţiunea 2.1).

Gliogeneza reprezintă producerea celulelor gliale specifice sistemului nervos central; ea debutează precoce la embrion şi continuă după naştere, în perioada de creştere. Celulele de susţinere au origine în tubul neural. Cel mai intern strat celular al tubului neural este reprezentat de precursorii celulelor ependimare, care sunt singurele componente ce îşi păstrează o structură şi arhitectonică de tip epitelial, şi care nu vor suferi procese de migrare. Conform datelor din literatura de specialitate, deşi celulele de susţinere au un turn-over lent, creşterea în volum a creierului se produce, în mare parte, prin procesul de gliogeneză.

Moartea celulară programată sau apoptoza este considerată un fenomen fiziologic în dezvoltarea ţesutului nervos. S-a constatat astfel că, într-o serie de regiuni ale sistemului nervos central şi periferic la vertebrate, peste jumătate din numărul neuronilor degenerează şi mor în cursul unei dezvoltări normale. Procesul de moarte celulară afectează atât neuronii care şi-au trimis axonii până la celulele ţintă, stabilind contacte de tip sinapsă, cât şi neuronii care, din diferite motive, nu realizează aceste conexiuni. În condiţii de normalitate, supravieţuirea neuronilor este reglată şi de câţiva **factori neurotrofici:**

- NGF, o glicoproteină formată din două subunităţi, controlează supravieţuirea neuronilor simpatici şi senzitivi; el este secretat de celulele ţintă numai după ce acestea stabilesc joncţiunea cu axonul; axonii în creştere nu posedă receptori pentru NGF;
- BDNF acţionează asupra neuronilor motori şi senzitivi;
- neurotrofina 3 acţionează asupra unor neuroni viscerali (proprioceptivi).

S-a demonstrat că unii neuroni sunt sensibili la toţi cei trei factori, în timp ce alţii răspund la unul sau doi dintre factori. Neuronii posedă două tipuri de **receptori pentru neurotrofine:** un receptor de mică afinitate, de tip transmembranar şi un receptor de mare afinitate, de tip tirozin-kinază. Legarea neurotrofinei pe receptorul de mare afinitate este urmată de fenomene biochimice intracelulare, având ca rezultat expansiunea prelungirilor şi sinteza de neurotransmiţători.

Observaţie
Astrocitele şi oligodendrocitele sunt, de asemenea, producătoare de neurotrofine, cu acţiune în timpul axogenezei. O **neurotrofină** descrisă mai recent (GDNF – *eng.* glial derived neural factor), produsă de celulele gliale, asigură supravieţuirea neuronilor dopaminergici.

Sintetizând, supravieţuirea neuronilor şi, implicit, împiedicarea apoptozei depinde, în fapt, de acţiunea combinată a factorilor neurotrofici, la care se adaugă fenomenele de depolarizare, ca şi interacţiunea cu ţintele celulare.

Dezvoltarea **sistemului nervos periferic** este iniţiată de **celulele crestelor neurale**, derivate din tubul neural. Acestea vor migra şi vor da naştere neuronilor extranevraxiali (ganglionari) de la nivelul ganglionilor cerebrospinali şi autonomi. Prelungirile neuronilor ganglionari sunt direcţionate către teritoriile în care sunt localizate celulele ţintă. Ca şi în sistemul nervos central, iniţial, numărul neuronilor ganglionari este foarte mare.

Contactul funcţional cu celulele ţintă este esenţial pentru supravieţuire, neuronii care nu stabilesc acest contact intrând în apoptoză; consecutiv, rezultă un număr optim de neuroni.

Din crestele neurale se diferenţiază şi celulele Schwann, celulele capsulare şi, posibil, celulele lamelate (din perinerv). Populaţia totală de celule Schwann este formată, însă, după datele din literatura de specialitate, prin mitoza celulelor Schwann cu origine directă în crestele neurale, care se multiplică pe parcursul extinderii nervilor periferici. Celulele Schwann sunt, ca şi astrocitele şi oligodendrocitele, producătoare de neurotrofine, care intervin în timpul regenerării fibrelor nervoase.

Observaţie
Trebuie menţionat că, pe lângă elementele constitutive ale sistemului nervos periferic, celulele crestelor neurale dau naştere şi altor celule cu localizări diferite în organism: odontoblastele, melanocitele, celulele cromofile din medulosuprarenală, celulele arahnoidei şi piei mater.

Scanned with OKEN Scanner

7. COMPONENTELE SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC

În sistemul nervos periferic, ţesutul nervos este structurat sub formă de **nervi periferici** şi **ganglioni nervoşi**.

7.1. NERVUL PERIFERIC

Un **nerv periferic** (fig. IV.7.1, fig. IV.7.2) reprezintă o asociere de **fibre nervoase** (**axoni**) cu **tecile** corespunzătoare asamblate între ele prin **ţesut conjunctiv** vascularizat, astfel încât formează o structură individualizată anatomic, mai mult sau mai puţin cilindrică, de dimensiuni variabile şi culoare alb-cenuşiu-sidefie. În componenţa unui nerv pot exista fibre **motorii** şi/sau **senzitive**, **mielinizate** sau **amielinizate**, rezultând, respectiv, nervii **motori**, **micşti** sau **senzitivi**. Nervul periferic nu conţine corpurile neuronale corespunzătoare, acestea fiind situate fie în sistemul nervos central, fie în sistemul nervos periferic (unde intră în alcătuirea ganglionilor nervoşi).

Ţesutul conjunctiv al nervului periferic este organizat pe **trei nivele**: **epinervul**, **perinervul**, **endonervul** (fig. IV.7.3, fig. IV.7.4).

Endonervul învelește fiecare fibră nervoasă în parte la exteriorul tecii celulelor Schwann, fiind separat de aceasta prin membrana bazală a celulelor Schwann.

El este alcătuit dintr-o lamă fină de ţesut conjunctiv lax, care conţine substanţă fundamentală hidratată, fibre subţiri de colagen cu orientare variată (paralel cu fibra şi în jurul ei), numeroase fibre de reticulină (elaborate de celulele Schwann), fibroblaste, şi relativ numeroase capilare sanguine de tip continuu (fără pori şi cu numeroase joncţiuni aderente şi ocludente); pericapilar se găsesc mastocite. Datele din literatura de specialitate, bazate pe rezultatele obţinute din culturi celulare (neuroni, celule Schwann), indică implicarea celulelor Schwann în formarea fibrelor de colagen şi de reticulină; acest fapt este necesar datorită prezenţei unei populaţii fibroblastice extrem de reduse numeric. Endonervul mai este cunoscut şi sub denumirea de **teacă conjunctivă Henle**. La capătul terminal, endonervul este extrem de subţire, fiind redus doar la câteva fibre de reticulină, suprajacente membranei bazale a celulelor Schwann. Principala funcţie a endonervului este de a asigura hrănirea fibrelor nervoase, iar prin completa izolare de celulele Schwann şi de perinerv, contribuie la realizarea unui micromediu specific acestora.

Perinervul învelește fiecare fascicul format dintr-un număr variabil de fibre nervoase cu tecile corespunzătoare, inclusiv endonerv. Microscopic, apare ca o bandă mai compactă, formată din celule de tip fibroblastic, aplatizate, aranjate unele în continuitate cu celelalte, separate prin fibre de colagen (mai numeroase) şi fibre elastice (puţine) orientate predominant longitudinal.

Fig. IV.7.1. Nerv periferic – secţiune longitudinală (HE, x 200)

Fig. IV.7.2. Nerv periferic – secţiune transversală (HE, x 200)

Scanned with OKEN Scanner

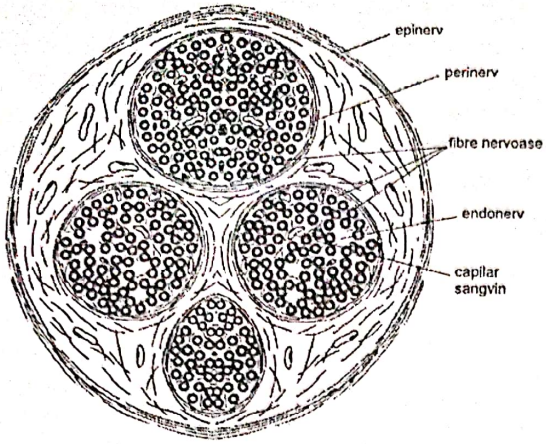


Fig. IV.7.3. Nerv periferic – organizare generală – schemă după (Poirier, Cohen, Bernaudin, 1977)

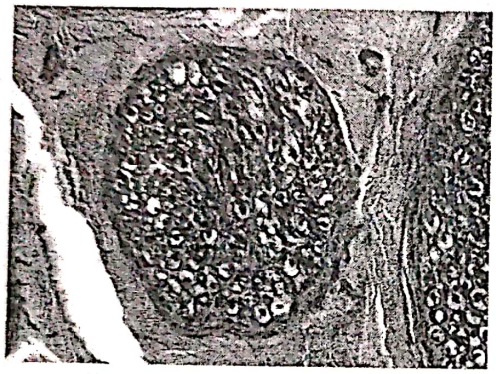


Fig. IV.7.4. Nerv periferic – epinerv, perinerv, endonerv (HE, x 200)

Trebuie menţionat faptul că fibroblastele propriu-zise, precum şi alte tipuri celulare ale ţesutului conjunctiv (celule migrate, cu proprietăţi de apărare) sunt absente.

Celulele de tip fibroblastic (denumite şi celule **perinervoase** sau celule **lamelate**) formează lamele concentrice, fiecare lamelă posedând pe fiecare latură câte o structură de tipul membranei bazale. În nervii mari, numărul lamelelor variază de la două la şase, iar în nervii mici există un singur strat de celule lamelare, fibrele de colagen fiind complet absente. Electrono-microscopic, între celule apar joncţiuni aderente şi ocludente, iar citoplasma lor este bogată în organite celulare, elemente de citoschelet (filamente de actină) şi enzime (fosfatază alcalină, ATP-ază, fosforilaze).

Aceste celule prezintă un polimorfism morfo-funcţional, iar originea lor este dezbătută. Unii autori le consideră provenite din celulele crestelor neurale şi deci un corespondent al celulelor gliale la nivelul nervului periferic. Alţi autori pledează pentru o corespondenţă cu celulele epiteliale, datorită manierei lor de dispunere, joncţiunilor intercelulare şi structurilor de tipul membranei bazale, care conduc la organizarea unui sistem epitelioid, de tip barieră. Concomitent, conţinutul în filamente de actină reprezintă o similitudine cu celulele musculare netede, iar prezenţa unor fibrile fine de colagen între lamelele celulare sugerează o activitate de sinteză colagenică specifică fibroblastelor clasice.

Experimental, prin injectarea interfasciculară şi urmărirea difuziunii unor macromolecule de tip colorant, s-a dovedit că perinervul formează o barieră între fasciculele de fibre pe care le delimitează şi ţesutul conjunctiv interfascicular, aflat în continuitate cu epinervul. Rolul izolant al perinervului este susţinut şi prin absenţa celulelor conjunctive migrate cu implicare în apărare. Bariera asigură o difuziune metabolică activă, care izolează fluidul din interiorul unui fascicul faţă de fluidul extrafascicular. Un rol important revine celulelor de tip fibroblastic, care posedă receptori, molecule cărăuş şi enzime, fiind responsabile de un transport activ. Apare astfel o altă corespondenţă morfo-funcţională pentru aceste celule, care pot fi comparate cu endoteliul prezent la nivelul barierei hemato-encefalice.

Epinervul este format dintr-un ţesut conjunctiv ceva mai dens, bogat în fibre de colagen organizate sub formă de mănunchiuri orientate longitudinal sau oblic, câteva fibre elastice, fibroblaste dispersate şi vase sanguine (vasa nervorum). Faţa internă a acestui înveliş este în continuitate cu ţesutul conjunctiv care umple spaţiile dintre fasciculele învelite de perinerv. La acest nivel apar frecvent şi adipocite izolate sau în mici grupe.

Vasele sanguine de la nivelul epinervului se ramifică şi pătrund în perinerv; endonervul are o vascularizaţie extrem de redusă, suportul metabolic nervos fiind asigurat prin difuziune.

Rolul epinervului este de protecţie şi susţinere faţă de forţe mecanice care apar în timpul mişcării segmentelor corpului, generând întinderi sau compresiuni. Orientarea fasciculelor de colagen conferă un anumit grad de rezistenţă, protejând nervul de o posibilă lezare prin supraîntindere. Epinervul este cel mai bine reprezentat la punctul de origine al nervilor cranieni şi spinali, fiind, la

Scanned with OKEN Scanner

acest nivel, în continuitate cu dura mater. Pe măsura ramificării nervilor, epinervul devine mai puţin abundent.

Un nerv periferic poate conţine până la câteva mii de fibre nervoase care pot fi aferente, respectiv senzitive sau eferente, respectiv motorii.

- **Terminaţiile aferente**

Terminaţiile periferice aferente conduc **informaţii senzitive** de la ariile cutanate sau viscere spre sistemul nervos central. Fibrele senzitive sunt asociate receptorilor periferici cutanaţi, proprioceptorilor şi organelor de simţ. Din punct de vedere **histologic**, terminaţiile senzitive pot fi fibre amielinizate libere (reprezentând dendritele unor neuroni ganglionari, localizate în mucoase, piele, viscere) sau structurate, în asociaţie cu ţesutul conjunctiv, formând corpusculi sau structuri încapsulate (cutanate, musculotendinoase).

- **Terminaţiile eferente**

Terminaţiile eferente, de tip **motor**, reprezintă **ultimele ramificaţii terminale** ale axonilor neuronilor motori. Ele transmit impulsurile nervoase provenite de la nivelul sistemului nervos central, spre organele efectoare. **Histologic**, formează:

- sinapse neuromotorii în ţesutul muscular striat;
- sinapse "en passant" în ţesutul muscular neted; terminaţiile apar varicoase, situate la distanţă de celula ţintă (fibra musculară netedă) şi conţin vezicule clare în terminaţiile parasimpatice sau vezicule cu miez dens în terminaţiile simpatice;
- terminaţii în raport cu celule secretoare; sunt terminaţii autonome de tip varicos, care pot fi situate la mică distanţă sau chiar în contact cu una sau mai multe celule glandulare.

7.2. GANGLIONII NERVOŞI

Ganglionii nervoşi sunt formaţi din aglomerări de corpuri neuronale, în afara sistemului nervos central, alături de fibre nervoase asociate acestora. Ei sunt situaţi de-a lungul nervilor periferici sub forma unor mici dilataţii delimitate la periferie printr-o capsulă conjunctivă, în continuitate cu perinervul.

Fig. IV.7.5. Ganglion spinal – zonă corticală şi medulară (HE, x 100)

Fig. IV.7.6. Ganglion spinal – detaliu pentru zona corticală (HE, x 400)

Pe baza criteriilor morfologice şi funcţionale, ganglionii nervoşi sunt **clasificaţi** în:

- **ganglioni cerebrospinali** (senzitivi), situaţi pe rădăcinile posterioare ale nervilor spinali sau pe traiectul unor nervi cranieni (V, VII, VIII, IX, X);
- **ganglioni autonomi** (aparţinând sistemului nervos autonom), situaţi pe traiectul unor nervi vegetativi sau chiar în structura unor organe, în special de tip cavitar (de exemplu, tubul digestiv), unde formează microganglioni sau ganglioni intramurali.

7.2.1. GANGLIONII SPINALI

La om există 31 de perechi de **ganglioni spinali**, situaţi pe rădăcinile posterioare ale nervilor spinali (ganglionii rădăcinii dorsale). Structural, ganglionul conţine o **componentă nervoasă** (neuroni senzitivi şi celule similare celulelor gliale) şi o **componentă conjunctivo-vasculară** (stroma) (fig. IV.7.5).

Neuronii senzitivi, numiţi şi **celule ganglionare**, sunt de tip pseudounipolar.

Scanned with OKEN Scanner

Localizaţi în special în zona periferică, corpurile lor celulare determină formarea unei **zone corticale** (fig. IV.7.6), în timp ce prelungirile se organizează în fascicule de fibre nervoase, predominant longitudinale, constituind o **zonă medulară** (în care celulele nervoase sunt prezente în număr mic, dispuse izolat sau în mici grupuri, printre fibre).

Corpul celular este rotund, cu nucleu central mare, cromatină dispersată şi un nucleol evident. În microscopia electronică prezintă corpi Nissl evidenţi, complex Golgi perinuclear, mitocondrii, citoschelet ceva mai redus; progresiv, cu înaintarea în vârstă, apare lipofuscină dispersată.

După **dimensiuni** se disting: neuroni **mari** (în jur de 100 µm), **medii** (50 µm), ambele tipuri cu fibre mielinizate, şi neuroni **mici** (20-30 µm) cu fibre amielinizate; aceşti neuroni mici sintetizează în special GABA, somatostatină, substanţă P. Neuronii mari şi mijlocii emit o prelungire comună, axodendritică, lungă, în general amielinizată, care efectuează câteva ture în jurul corpului neuronal, formând un **glomerul**. După structurarea glomerulului, prelungirea se mielinizează (prin apariţia celulelor Schwann care o înconjoară) şi se ramifică apoi în două ramuri, sub forma literei T. Ramura lungă (reprezentând dendrita), numită prelungire periferică, va intra în structura nervilor periferici. Aceste prelungiri dendritice lungi constituie ele însele sau fac sinapsă cu receptori specializaţi în a primi şi conduce, de la periferie, influx nervos de natură exteroceptivă, proprioceptivă şi interoceptivă. Deoarece aceste prelungiri dendritice posedă teacă de mielină ele sunt denumite şi dendrite axoniforme. Ramura mai scurtă (reprezentând axonul), numită prelungire centrală, ajunge, pe calea rădăcinilor posterioare, în substanţa cenuşie a măduvei spinării sau în nucleii bulbari (vezi subcapitolul 8 – Componentele sistemului nervos central). Colateralele axonale realizează, cu neuroni de asociaţie, sinapse la diferite nivele. Endonervul fiecărui axon este în continuitate cu elementele stromale de la periferia ganglionului.

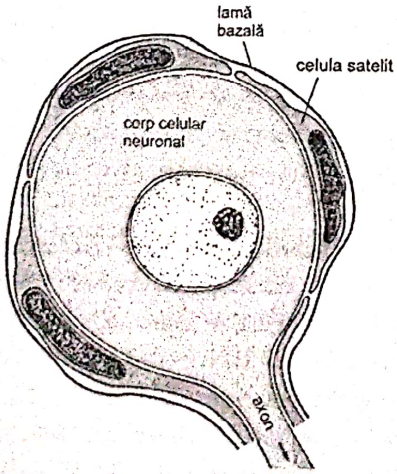


Fig. IV.7.7. Celule satelit – schemă după (Poirier, Cohen, Bernaudin, 1977)

> **Observaţie**
> În zona medulară a ganglionului există, pe lângă fibre nervoase endogene, provenind de la neuronii ganglionari, şi fibre nervoase exogene, de origine periferică.

Celulele capsulare sau **satelite** (fig. IV.7.6, fig. IV.7.7), similare celulelor gliale din sistemul nervos central, sunt întâlnite în histologia clasică şi sub denumirea de **amficite**.

Au formă aplatizată sau cuboidală şi se găsesc de jur împrejurul corpului neuronal, formând o capsulă celulară completă (continuă). Extern, sunt situate pe o membrană bazală, aflată în continuitate cu membrana bazală a celulelor Schwann (în zonele în care există teaca de mielină). Între celulele capsulare şi suprafaţa neuronului nu există joncţiuni, în schimb apar interdigitaţii între membranele lor plasmatice. Astfel, celulele satelit au rol de a izola electric pericarionul, pentru care creează şi asigură o atmosferă stabilă. De asemenea, ele contribuie la realizarea schimburilor metabolice cu mediul adiacent pericarionului. Capsula celulară conţine structura de glomerul rezultată prin dispunerea prelungirii iniţiale axodendritice. În jurul celulelor satelite, fibrele de colagen din ţesutul conjunctiv stromal realizează o demarcaţie fină.

Stroma ganglionului este alcătuită dintr-o capsulă conjunctivă externă, care are structura epinervului şi dintr-un ţesut conjunctiv lax, bine vascularizat, în interior. În jurul neuronilor, reţeaua de capilare este de tip continuu, iar celulele capsulare realizează o funcţie de barieră.

Scanned with OKEN Scanner

Neuronii ganglionari reprezintă protoneuroni ai căilor ascendente specifice şi nespecifice. Prin axonii lor, neuronii ganglionari închid arcuri reflexe somatice şi vegetative, transmiţând impulsuri nervoase neuronilor motori din coarnele anterioare şi laterale ale măduvei spinării. Pericarionul neuronilor ganglionari are exclusiv rol trofic şi metabolic. Influxul nervos nu străbate corpul neuronului, ci trece din prelungirea dendritică în prelungirea axonală, la nivelul bifurcaţiei în T.

Observaţie

Ganglionii cranieni, localizaţi pe traiectul nervilor cranieni, în interiorul cutiei craniene sau la nivelul orificiilor acesteia, au o structură histologică similară ganglionilor spinali. Prin neuronii senzitivi conţinuţi sunt implicaţi în organizarea **nervilor** respectivi, după cum urmează:

- ganglionul trigeminal (semilunar, Gasser), al nervului V;
- ganglionul geniculat, al nervului VII;
- ganglionul spiral Corti, al ramurii cohleare a nervului VIII;
- ganglionul vestibular Scarpa, al ramurii vestibulare a nervului VIII;
- ganglionii superior şi inferior, ai nervului IX;
- ganglionii superior şi inferior, ai nervului X.

Ca o particularitate, neuronii din ganglionii spiral şi vestibular sunt neuroni bipolari.

7.2.2. GANGLIONII AUTONOMI

Sistemul nervos autonom (detaliat în secţiunea 9.2) conţine o **componentă centrală** situată în nevrax şi o **componentă periferică** formată din ganglioni extranevraxiali autonomi, simpatici şi parasimpatici.

Componenta centrală este reprezentată de nuclei ce conţin neuronii preganglionari, ale căror fibre (preganglionare) fac sinapsă cu neuronii din ganglionii extranevraxiali.

Componenta periferică, organizată sub formă de ganglioni autonomi, reprezintă aglomerări de neuroni motori (cu origine în celulele crestelor neurale) în afara nevraxului. Aceşti neuroni sunt numiţi neuroni postganglionari, iar fibrele lor poartă denumirea de fibre postganglionare. Ganglionii autonomi reprezintă sedii ale circuitului stabilit între fibrele nervoase autonome preganglionare şi cele postganglionare. Fibrele postganglionare se distribuie organelor ţintă (muşchi netezi, cardiaci sau glande). Prin diversitatea neurotransmiţătorilor şi a neuromodulatorilor elaboraţi, neuronii localizaţi în ganglionii autonomi contribuie în mod substanţial la reglarea diverselor activităţi viscerale (peristaltism, tonicitate etc.).

Structura ganglionilor autonomi este asemănătoare cu cea a ganglionilor cerebrospinali, existând **elemente nervoase** (neuroni, celule de tip glial) şi **elemente stromale**. Histoarhitectonic însă, corpurile celulare şi fibrele sunt dispuse în manieră alternantă, lipsind individualizarea zonei corticale şi, respectiv, medulare; fibrele nervoase, de origine endogenă şi exogenă, sunt atât mielinizate, cât şi amielinizate.

Există o serie de deosebiri între ganglionii autonomi simpatici şi cei parasimpatici.

7.2.2.1. GANGLIONII AUTONOMI SIMPATICI

Ansamblul lor formează **lanţul simpatic paravertebral şi plexurile autonome (colaterale)**.

Elementele nervoase sunt reprezentate prin **neuroni multipolari** (majoritari), **neuroni pseudounipolari şi bipolari** (rari), alături de **celule satelit**. Neuronii multipolari au dimensiuni diferite, şi sunt mai mici comparativ cu neuronii din ganglionii cranieni sau spinali (15-45 μm). Citoplasma lor conţine o reţea neurofibrilară fină, corpi Nissl foarte mici, RER sub formă de vezicule izolate sau incluziuni numeroase şi dense, corpi cristaloizi, elemente de citoschelet, incluzii de lipofuscină şi structuri veziculare cu miez electron-dens. Uneori pot să apară neuroni binucleaţi.

La acest nivel, celulele satelit formează un înveliş incomplet (discontinuu) în jurul corpurilor neuronale.

Prelungirile dendritice multiple se conturnează în jurul corpului celular, formând o structură glomerulară, localizată în interiorul sau în exteriorul acestei capsule.

Scanned with OKEN Scanner

Spre deosebire de ganglionul cerebrospinal, în ganglionul autonom sunt prezente multiple sinapse (un axon preganglionar poate realiza sinapse cu 100-200 neuroni postganglionari), pentru care prelungirile nervoase trebuie să pătrundă printre celulele satelite adiacente corpului neuronal. Axonii preganglionari prezenţi la acest nivel sunt de tip colinergic. Axonii neuronilor postganglionari sunt de regulă fibre amielinizate; axoplasma lor conţine elemente de citoschelet, mitocondrii şi vezicule cu miez electron-dens. Fibrele postganglionare sunt de tip adrenergic, lungi.

7.2.2.2. GANGLIONII AUTONOMI PARASIMPATICI

Ganglionii autonomi parasimpatici sunt localizaţi lângă (**ganglioni previscerali**) sau în peretele viscerelor abdominale şi pelvine (**ganglioni intramurali**), constituind **plexurile nervoase specifice** diferitelor organe. La acest nivel nu există o delimitare propriu-zisă, prin capsulă conjunctivă, faţă de ţesuturile adiacente.

Componenta nervoasă este formată din grupe de **neuroni multipolari**, înconjuraţi de câteva **celule satelit** şi care emit fibre postganglionare, relativ scurte (uneori amielinizate), spre celulele ţintă. Neuronii sunt mici şi au un nucleu mare, rotund sau oval, cu nucleoli proeminenţi. Uneori, celulele satelite lipsesc complet, fiind înlocuite de celule mici, fuziforme, asemănătoare fibroblastelor.

Observaţie
În ganglionii autonomi se găsesc, în număr restrâns, celule nervoase modificate, cu aspect multipolar şi dimensiuni mici. Asemănătoare celulelor existente în medulosuprarenală, ele conţin granule de secreţie de tip catecolamine şi sunt autofluorescente, motiv pentru care sunt numite şi cromafine. Aceste celule fac sinapsă cu axoni preganglionari (colinergici), iar prin axonii lor realizează sinapse dopaminergice cu alte celule ganglionare. Unele dintre aceste celule prezintă prelungiri în intimă asociaţie cu capilarele stromei, iar granulele de secreţie trec în circulaţie în momentul stimulării; astfel, se consideră că realizează o funcţie de tip endocrin, prin secreţie de dopamine.

8. COMPONENTELE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Sistemul nervos central, cunoscut şi sub denumirea de **nevrax**, este constituit din **măduva spinării**, localizată în canalul rahidian şi din **creier/encefal**, situat în cutia craniană. Din punct de vedere anatomic, creierul este alcătuit din **trunchi cerebral, cerebel, diencefal** şi **emisferele cerebrale**, fiecare având o histoarhitectonică specifică.

Trebuie subliniat faptul că, spre deosebire de sistemul nervos periferic, elementele de ţesut conjunctiv sunt absente, motiv pentru care consistenţa acestor structuri este scăzută, fiind comparată clasic cu un gel semidur.

Ţesutul nervos prezintă aici o **histoarhitectonică specială**, distribuţia corpurilor neuronale şi a prelungirilor lor conducând la identificarea a **două zone** distincte: **substanţa albă** şi **substanţa cenuşie**, a căror distribuţie diferă între măduva spinării şi creier.

Substanţa albă conţine fibre nervoase (prelungiri axonale), dispuse în fascicule sau tracturi cu direcţie ascendentă sau descendentă, la care se adaugă celule gliale. Fibrele nervoase sunt majoritar de tip mielinizat, fapt ce conferă culoarea deschisă a acestei zone; există însă şi puţine fibre de tip amielinizat.

Substanţa cenuşie conţine corpuri neuronale, prelungiri dendritice, segmente de prelungiri axonale de tip amielinizat, alături de celule gliale. Această organizare, în care se remarcă faptul că tecile de mielină lipsesc, conferă culoarea închisă. Asocierea prelungirilor dendritice, axonale (nude), gliale şi a spaţiilor existente între ele formează o reţea densă numită **neuropil**, evidenţiabilă în microscopia optică prin tehnici de impregnare argentică.

8.1. MĂDUVA SPINĂRII

Măduva spinării are, în secţiune transversală, o formă ovalară, cu axul mare transversal, pe mijlocul căreia există două şanţuri: şanţul median anterior (mai profund) şi şanţul median posterior (puţin adânc/scurt). Din punct de vedere

Scanned with OKEN Scanner

anatomic, se individualizează 31 de segmente medulare (8 cervicale, 12 toracale, 5 lombare, 5 sacrate şi unul coccigian), fiecărui segment corespunzându-i o pereche de nervi spinali.

Pe părţile laterale ale măduvei spinării se observă alte **patru şanţuri**, câte două pe fiecare parte: antero-lateral, prin care ies rădăcinile anterioare ale nervilor spinali şi postero-lateral, prin care intră rădăcinile posterioare ale aceloraşi nervi.

Deoarece lungimea coloanei vertebrale este mai mare decât lungimea măduvei spinării (ca o consecinţă a ratei diferite de creştere), începând din regiunea toracală segmentele medulare sunt situate superior orificiilor intervertebrale corespunzătoare prin care ies trunchiurile nervilor spinali. Din regiunea toracală spre regiunea sacrată/coccigiană, orientarea rădăcinilor nervilor spinali în spaţiul subarahnoidian devine progresiv oblică, sub un unghi din ce în ce mai ascuţit. Astfel, în segmentele medulare lombare inferioare şi sacrate, aceste rădăcini au un traiect aproximativ paralel cu măduva spinării.

Histoarhitectonic (fig. IV.8.1), **substanţa albă** este situată periferic, iar **substanţa cenuşie** – central, având forma literei H sau a unui fluture; rezultă un aspect aproximativ simetric, jumătatea dreaptă fiind "în oglindă" cu jumătatea stângă. Şanţul median anterior nu ajunge la substanţa cenuşie; la capătul său, substanţa albă din cele două jumătăţi ale măduvei este în continuitate printr-o zonă numită comisura albă. Şanţul median posterior este prelungit până la substanţa cenuşie de un sept median, care separă cordoanele posterioare ale substanţei albe. Această organizare este constantă de-a lungul măduvei spinării, prezentând însă şi elemente care individualizează fiecare regiune medulară în parte.

8.1.1. SUBSTANŢA CENUŞIE

La nivelul substanţei cenuşii se descriu două prelungiri anterioare şi, respectiv, posterioare, corespunzătoare braţelor literei H sau aripilor fluturelui, denumite **coarne anterioare** şi **posterioare**. Coarnele anterioare sunt scurte, groase şi mai mari comparativ cu coarnele posterioare, lungi şi subţiri. În măduva toracală şi primele segmente lombare, între cornul anterior şi cel posterior de aceeaşi parte se găseşte cornul lateral. Între acesta şi cornul posterior se găseşte **substanţa reticulată**, zonă caracterizată prin pierderea delimitării nete între substanţa cenuşie şi cea albă.

Bara transversală a literei H sau corpul fluturelui se numeşte **comisura cenuşie**. În centrul acesteia este localizat un canal, denumit **canalul ependimar** (central) (fig. IV.8.2), delimitat de celule ependimare şi conţinând lichid cefalo-rahidian (vezi secţiunea 8.6.4). Acesta se menţine din perioada dezvoltării embrionare a sistemului nervos central, fiind în fapt lumenul tubului neural primitiv. Substanţa cenuşie adiacentă canalului ependimar, denumită substanţa gelatinoasă Stilling, este formată în exclusivitate din fibre nervoase şi celule gliale, neuronii fiind absenţi.

Din punct de vedere al celularităţii, substanţa cenuşie este formată din **neuroni multipolari**, de dimensiuni diferite. În structura substanţei cenuşii mai există (după cum am menţionat la începutul acestei secţiuni) fibre nervoase, în principal, amielinizate, şi celule gliale, majoritar de tip protoplasmatic.

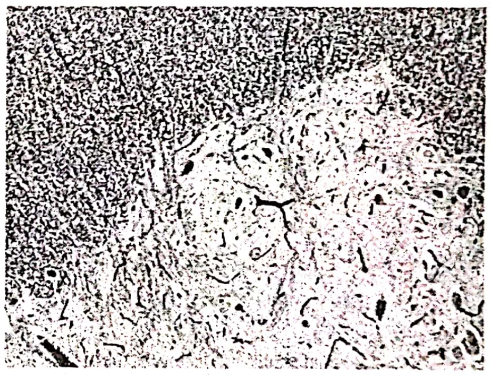


Fig. IV.8.1. Măduva spinării – substanţă albă, substanţă cenuşie (HE, x 40)

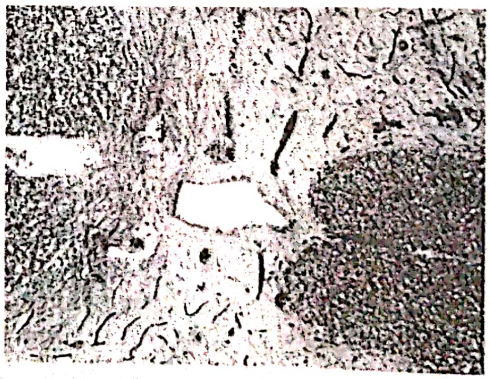


Fig. IV.8.2. Măduva spinării – canal ependimar (HE, x 40)

Scanned with OKEN Scanner

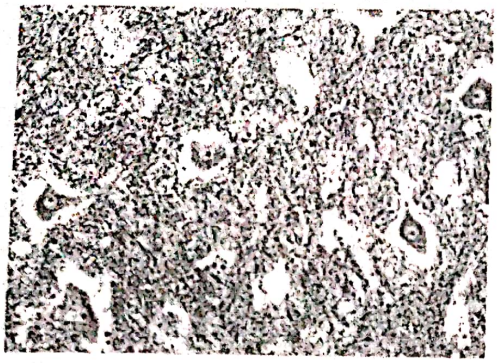


Fig. IV.8.3. Neuroni motori – corn anterior, măduva spinării (HE, x 100)

Corpurile celulare neuronale sunt fie dispuse izolat, fie aglomerat, situaţie în care formează grupuri între care se stabilesc, prin fibre, relaţii funcţionale. Aceste grupuri, împreună cu fibrele asociate şi celulele gliale adiacente, realizează nucleii nervoşi.

În **coarnele anterioare** se găsesc corpurile celulare ale **neuronilor motori mari** (fig. IV.8.3), cu diametru de 75-150 μm (neuroni α), denumiţi şi neuroni eferenţi. Corpurile celulare realizează, prin aglomerarea lor, **nuclei** cu dispoziţie în semicerc: anteromedial, anterolateral, posteromedial, posterolateral şi retrodorsolateral. Fiecare nucleu controlează anumite grupe musculare.

Pe corpurile celulare ale neuronilor din nucleii cornului anterior fac sinapsă axoni ai neuronilor din ganglionul spinal (închizând în acest fel arcuri reflexe somatice) şi axoni ai celulelor piramidale din ariile motorii ale scoarţei cerebrale (realizând astfel legătura dintre neuronul motor central şi neuronul periferic). Prelungirile axonale ale neuronilor motori ies din cornul anterior, traversează zona de substanţă albă adiacentă şi părăsesc măduva spinării ca rădăcină anterioară a nervilor spinali; apoi intră în trunchiul nervilor spinali şi în ramurile acestora, şi se distribuie fibrelor musculare scheletice.

Pe lângă neuronii motori mari, nucleii din coarnele anterioare conţin şi **neuroni motori** de dimensiuni mai **mici** (neuroni γ), cu prelungiri axonale mult mai delicate, responsabili de inervaţia fusurilor neuro-musculare. De asemenea, în coarnele anterioare sunt prezenţi şi **neuroni de asociaţie** (*i*) cu prelungiri axonale lungi (Golgi I), care părăsesc substanţa cenuşie, pătrund în substanţa albă şi reintră în substanţa cenuşie de la un alt nivel medular, sau (*ii*) cu prelungiri axonale scurte (Golgi II), care nu părăsesc substanţa cenuşie. În cazul prelungirilor axonale lungi, acestea formează în substanţa albă adiacentă coarnelor anterioare un fascicul numit fasciculul fundamental anterior.

> **Observaţie**
> În segmentele cervicale şi lombare, dimensiunile coarnelor anterioare sunt mult mai mari comparativ cu cele din segmentele toracale şi sacrate, deoarece de la acest nivel se asigură inervaţia membrelor superioare şi inferioare.

În **coarnele posterioare** se găsesc corpurile celulare ale **neuronilor senzitivi** şi **neuroni de asociaţie**.

Corpurile celulare ale neuronilor senzitivi, cu dimensiuni diferite (mari şi mici), sunt organizate în **trei grupuri** distincte, cu funcţionalitate diferită. Zona centrală a bazei cornului posterior primeşte informaţii legate de sensibilitatea interoceptivă (de la receptorii viscerali şi tisulari). Zona periferică a bazei cornului posterior, denumită nucleu Clarke, este axată pe informaţiile legate de sensibilitatea proprioceptivă (de la receptorii specializaţi ai aparatului locomotor). Teritoriul periferic posterior al cornului posterior prezintă două zone distincte, Rolando şi Waldayer, destinate informaţiilor legate de sensibilitatea exteroceptivă (de la receptorii pentru simţul tactil, termic şi dureros).

Aici ajung prelungirile axonale (centrale) ale neuronilor senzitivi de ordin unu (protoneuronii) din ganglionii rădăcinii dorsale a nervilor spinali. Aceşti neuroni emit colaterale care se îndreaptă spre coarnele laterale, unde sinapsează cu neuronii nucleilor autonomi.

Prelungirile axonale ale neuronilor senzitivi din cornul posterior (deutoneuroni) se organizează în fascicule cu traiect ascendent, prin substanţa albă, spre creier, transmiţând informaţii legate de diferitele tipuri de sensibilitate.

Ca şi în coarnele anterioare, neuronii de asociaţie au prelungiri axonale lungi (Golgi I) sau scurte (Golgi II). Similar, şi aici prelungirile axonale lungi formează în substanţa albă adiacentă

Scanned with OKEN Scanner

coarnelor posterioare un fascicul numit fasciculul fundamental posterior.

Coarnele laterale conţin corpurile celulare ale **neuronilor autonomi**, numiţi şi neuroni **eferenţi simpatici preganglionari** (vezi secţiunea 9.2.1). Aici ajung colaterale ale axonilor neuronilor senzitivi interoceptori din ganglionul spinal.

Prelungirile axonale pătrund în coarnele anterioare şi se alătură prelungirilor axonale ale neuronilor motori, intrând în componenţa rădăcinilor anterioare ale nervilor spinali. Traiectoria lor, după ieşirea din trunchiul nervului spinal, este detaliată în secţiunea 9.2 dedicată sistemului nervos autonom.

8.1.2. SUBSTANŢA ALBĂ

La nivelul **substanţei albe** (fig. IV.8.1) se descriu **coloane (cordoane) longitudinale: anterior** (între şanţul median anterior şi cornul anterior), **lateral** (între cornul anterior şi cornul posterior) şi **posterior** (între cornul posterior şi septul median dorsal). În afară de aceste cordoane, între zona cea mai externă a cornului posterior şi pia mater, substanţa albă formează zona marginală Lissauer.

Substanţa albă, formată predominant din **axoni mielinizaţi** (fig. IV.8.4), conţine însă şi axoni amielinizaţi. La periferia substanţei albe există un teritoriu constituit dintr-o bordură de celule gliale. Axonii provin fie de la neuronii localizaţi în măduvă (origine endogenă), fie de la neuroni senzitivi periferici sau de la neuroni localizaţi în etajele nervoase superioare (origine exogenă). Axonii care au funcţionalitate, origine şi terminaţie comună sunt organizaţi sub formă de fascicule sau tracturi nervoase, care fac legătura între diferitele zone ale măduvei spinării sau între măduvă şi etajele superioare. În primul caz, ele se numesc fascicule fundamentale şi sunt constituite exclusiv din fibre endogene. În al doilea caz, tracturile, alcătuite din fibre exogene şi endogene, pot avea traiect ascendent (tracturi senzitive) şi descendent (tracturi motorii).

Astfel, în **coloanele posterioare** sunt localizate tracturile ascendente spino-bulbare Goll şi Burdach, care conduc informaţii legate de simţul tactil fin. Ele sunt formate din axoni ai neuronilor senzitivi din ganglionii spinali, care pătrund direct în cordonul posterior, fără a face sinapsă în cornul posterior.

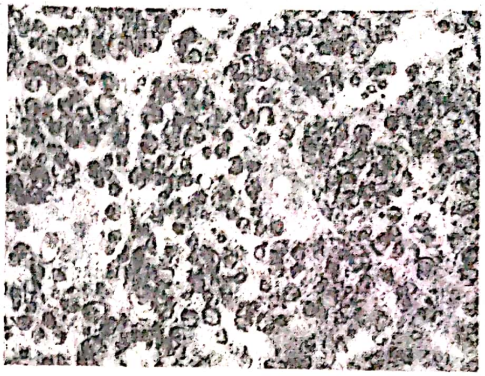


Fig. IV.8.4. Măduva spinării – substanţă albă – secţiune transversală (HE, x 400)

Aceşti axoni fac sinapsă în bulb, cu neuronii senzitivi de ordin II din nucleul gracillis (Goll) şi nucleul cuneatus (Burdach).

În **coloanele laterale** şi **anterioare** sunt localizate atât tracturi ascendente: tractul spinotalamic lateral (care conduce informaţii legate de durere şi temperatură), tractul spinotalamic anterior (care conduce informaţii legate de simţul tactil grosier), tracturile spino-cerebeloase (care conduc informaţii legate de propriocepţie), cât şi descendente: tracturile cortico-spinale (care conduc impulsuri motorii voluntare).

Observaţie
Pornind de la segmentul medular coccigian spre segmentele medulare cervicale, cantitatea de substanţă albă creşte gradat, prin fibrele nervoase care se adaugă în structura acesteia, pe măsura apropierii de creier. Consecutiv acestui fapt, precum şi dimensiunilor crescute ale coarnelor anterioare în segmentele medulare cervicale, măduva spinării are, la nivel cervical, cel mai mare diametru de pe toată lungimea sa.

8.2. TRUNCHIUL CEREBRAL

Trunchiul cerebral este format din **bulb, punte** şi **mezencefal**. El realizează legătura dintre măduvă şi diencefal, fiind conectat cu cerebelul prin pedunculii cerebeloşi.

Din punct de vedere **histologic**, dispoziţia **substanţei cenuşii** şi, respectiv **albe**, prezintă o serie de particularităţi.

Scanned with OKEN Scanner

Deşi la baza trunchiului cerebral (în jumătatea inferioară a bulbului) aspectul de fluture al substanţei cenuşii medulare este încă menţinut, din jumătatea superioară a bulbului substanţa cenuşie şi substanţa albă nu mai formează două regiuni compacte.

8.2.1. SUBSTANŢA CENUŞIE

Substanţa cenuşie a trunchiului cerebral se prezintă sub formă de **nuclei motori, senzitivi** şi **autonomi**.

Nucleii motori reprezintă locul de origine a nervilor motori cranieni, fiind echivalentul coarnelor anterioare medulare; sunt constituiţi din neuroni mari, multipolari, ale căror prelungiri axonale intră în constituţia acestor nervi. **Nucleii senzitivi** sunt formaţi din corpurile celulare ale neuronilor care reprezintă deutoneuronii unor căi ascendente medulare (fasiculele Goll şi Burdach) sau ai unor căi senzitive aparţinând nervilor cranieni; sunt echivalentul coarnelor posterioare medulare; la acest nivel, în jurul neuronilor multipolari, de dimenisuni medii, se distribuie în manieră arborizată axonii celulelor ganglionare senzitive situate în afara axei cerebrospinale. **Nucleii autonomi** conţin corpuri celulare neuronale reprezentând originea fibrelor parasimpatice care intră în alcătuirea unor nervi cranieni şi sunt centri ai unor reflexe vegetative; reprezintă corespondentul coarnelor laterale medulare.

În afara nucleilor motori, senzitivi şi vegetativi, în substanţa cenuşie a trunchiului cerebral se descriu o serie de **nuclei** denumiţi **"proprii"**, fără echivalent cu substanţa cenuşie medulară. Aceştia sunt: în bulb, **nucleii Goll şi Burdach, nucleii olivari, nucleii substanţei reticulate – cardiaci şi respiratori;** în punte, **nucleii pontini, respiratori şi cardiaci;** în mezencefal, **substanţa neagră, nucleul roşu şi coliculii cvadrigemeni.**

Particularităţi histologice deosebite prezintă nucleul roşu şi substanţa neagră.

- **Nucleul roşu**

Nucleul roşu îşi datorează numele culorii roşii evidente pe preparatele proaspete, reflectând vascularizaţia abundentă şi prezenţa de pigment feric în citoplasma celulelor neuronale. El este alcătuit din **două zone**, diferite filogenetic şi embriologic: **zona parvocelulară**, rostrală, şi **zona magnocelulară**, caudală.

Histologic, **zona parvocelulară** prezintă celule neuronale multipolare, de dimensiuni medii, în jurul cărora se dispun numeroase celule nevroglice satelite; asociat, în număr mai mic, există şi celule neuronale de dimensiuni mici. Celulele predominante au formă triunghiulară, fiind comprimate datorită densităţii mari a fibrelor adiacente. Citoplasma este palidă, conţinând pigment feric şi de lipofuscină. Prelungirile dendritice şi axonale sunt mai groase la punctele de emergenţă şi au un traiect ondulat. **Zona magnocelulară** este constituită din celule neuronale mari, de formă poligonală, cu prelungiri dendritice multiple şi voluminoase. Se estimează că la specia umană numărul acestor neuroni este mai mic de 200. Citoplasma intens colorată, cu corpi Nissl evidenţi, conţine de asemenea pigment feric şi pigment de uzură. Nucleul roşu este traversat şi înconjurat de numeroase fibre mielinizate, unele proprii, altele provenind din conexiunile aferente şi eferente realizate, fapt ce îi conferă un aspect reticular; parte din aceste fibre structurează o capsulă proprie.

- **Substanţa neagră**

Substanţa neagră, denumită astfel datorită culorii închise, conferită de abundenţa pigmentului melanic în unii dintre neuroni, este organizată în **două zone**, diferite morfologic şi funcţional: **pars compacta** (situată dorsal) şi **pars reticulata** (situată ventral).

Pars compacta prezintă neuroni multipolari de dimensiuni medii, în citoplasma cărora există zone bogate în pigment negru de melanină. Prelungirile dendritice, multiple şi groase, au punctele de origine opuse zonei pigmentate, pe când prelungirile axonale emerg din apropierea acesteia. Imunohistochimic, în neuronii de la acest nivel a fost identificată dopamină, motiv pentru care sunt consideraţi neuroni dopaminergici. Astfel, pars compacta este principala sursă de proiecţii dopaminergice pentru corpul striat. **Pars reticulata** prezintă, comparativ cu pars compacta, mai puţini neuroni, grupaţi în grămezi. Neuronii au dimensiuni mari, citoplasma lor conţinând cantităţi reduse de pigment melanic, sau acesta

Scanned with OKEN Scanner

fiind absent; uneori, în citoplasmă se poate acumula pigment feric. Prelungirile dendritice prezintă extrem de puţine ramificaţii. Imunohistochimic, în aceşti neuroni a fost evidenţiat, pe lângă dopamină, GABA (neuroni GABA-ergici). Pars reticulata este considerată în continuitate cu globus pallidus, cu care are similitudini structurale.

Fibrele nervoase, reprezentate de aferenţe (extrem de abundente, în pars reticulata) şi eferenţe (mai puţin abundente, în pars compacta), formează o reţea densă.

8.2.2. SUBSTANŢA ALBĂ

Substanţa albă este constituită din **fascicule nervoase** care vin de la măduva spinării şi fie se opresc în trunchi, fie ascensionează către etajele superioare, precum şi din fascicule nervoase care se îndreaptă către măduva spinării, având origine fie în trunchi, fie în etajele superioare. Ele sunt localizate între nucleii de substanţă cenuşie, astfel încât dispoziţia lor, comparativ cu măduva spinării, este complet diferită.

Fasciculele ascendente, senzitive, sunt:

- spino-bulbare Goll şi Burdach (pentru sensibilitatea tactilă fină şi proprioceptivă conştientă);
- spino-cerebeloase direct Flechsig şi încrucişat Gowers (pentru sensibilitatea proprioceptivă inconştientă);
- spino-talamice anterior (pentru sensibilitatea tactilă grosieră) şi lateral (pentru sensibilitatea termică şi dureroasă).

Fasciculele descendente, motorii, formează **două grupuri** mari.

Din **primul grup** fac parte fasciculele piramidale direct şi încrucişat, cu origine în neuronii piramidali din cortexul cerebral, responsabile de transmiterea impulsurilor motorii voluntare.

Ele sunt situate în partea anterioară a trunchiului cerebral, formând o masă relativ compactă în punte şi structuri piramidale în bulb. La nivelul trunchiului cerebral, fasciculelor piramidale li se adaugă fibre cu origine în diverşi nuclei, rezultând fasciculele mai mici: tecto-spinal, rubro-spinal, reticulo-spinal, vestibulo-spinal şi olivo-spinal. Aceste fascicule mai mici alcătuiesc, în ansamblu, căile extrapiramidale, cu rol în coordonarea motilităţii involuntare.

În **al doilea grup** sunt incluse fascicule cu origine la diverse nivele superioare şi care au traiect numai până în trunchiul cerebral, după cum urmează:

- fasciculul geniculat, format din axonii neuronilor piramidali din cortexul cerebral (ca şi fasciculele piramidale), care se termină în nuclei motori din trunchiul cerebral;
- fasciculul Meynert, cu origine în scoarţa cerebrală (lobul temporal), care se termină în nucleii pontini ai trunchiului cerebral; de la aceşti nuclei pleacă fibre ponto-cerebeloase (directe şi încrucişate);
- fasciculul cortico-rubric, cu origine în cortexul cerebral (lobul parietal), care se termină pe nucleul roşu al trunchiului;
- fasciculul strio-peduncular, cu origine în corpii striaţi, care se termină în nucleul interpeduncular;
- fasciculul talamo-olivar, cu origine în talamus, care se termină în nucleii olivari.

În plus, mai există fascicule care conectează între ei, prin fibre endogene, nucleii de substanţă cenuşie (numite şi căi de asociaţie), precum şi fascicule cu orientare transversală a fibrelor, caracteristice punţii.

În afara nucleilor de substanţă cenuşie, bine constituiţi, la fel ca şi în măduva spinării, trunchiul cerebral conţine **substanţa (formaţia) reticulată**, caracterizată printr-o reţea de fibre şi nuclei.

8.3. CEREBELUL

Cerebelul este format din două **emisfere cerebeloase** unite între ele printr-o zonă centrală – **vermisul**; legătura cu trunchiul cerebral este asigurată prin trei perechi de pedunculi cerebeloşi: inferiori, mijlocii şi superiori. Ca şi în cazul emisferelor cerebrale, suprafaţa cerebelului este neregulată datorită prezenţei unor şanţuri adânci, paralele unele cu altele, care delimitează **lobulii cerebeloşi**. În plus faţă de aceste şanţuri mari există o multitudine de şanţuri mici, fine, care păstrează aceeaşi dispoziţie paralelă, conferind suprafeţei fiecărui lobul aspectul de alternanţă între pliuri şi circumvoluţiuni mici. Şanţurile fine segmentează lobulii în **lame cerebeloase**.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. IV.8.5. Cerebel – substanţă cenuşie periferică, substanţă albă centrală (HE, x 40)

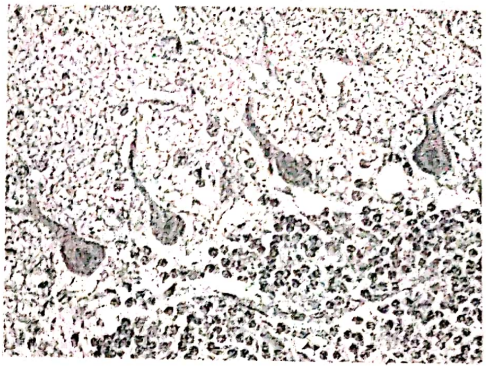


Fig. IV.8.6. Cerebel – strat molecular, strat Purkinje, strat granular (HE, x 200)

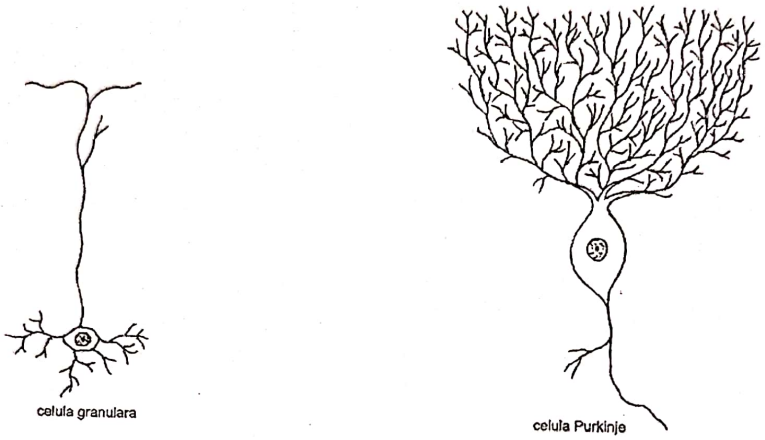


Fig. IV.8.7. Tipuri celulare din cerebel – schemă în MO

Histoarhitectonic (fig. IV.8.5), **substanţa cenuşie** este localizată la suprafaţă (cortex cerebelos), iar **substanţa albă** – la interior. Substanţa albă are o dispoziţie ramificată, fiecare expansiune reprezentând axul central al unui lobul. Din acest ax se desprind ramuri mai scurte, care centrează, la rândul lor, fiecare lamă cerebeloasă, fiind înconjurate de substanţă cenuşie. Această organizare conferă, în secţiune transversală, un aspect ramificat tipic, denumit "arborele vieţii".

În profunzimea substanţei albe se găsesc **insule** de substanţă cenuşie (aglomerări neuronale), alcătuind **nucleii cerebeloşi** (patru perechi).

Cerebelul coordonează mişcările voluntare (ale muşchilor striaţi) comandate de scoarţa cerebrală, controlând astfel mişcările fine, postura şi echilibrul.

8.3.1. CORTEXUL CEREBELOS

Cortexul cerebelos este format, histologic, din **cinci tipuri** diferite de **neuroni**, alături de nevroglii şi vase sanguine. În afara fibrelor nervoase ale celulelor proprii cerebelului, aici ajung şi fibre cu origine în substanţa albă a trunchiului cerebral şi a măduvei spinării: **fibre musciforme** şi **fibre agăţătoare**. Pe calea acestora sunt transmise informaţiile de tip excitator; neurotransmiţătorul utilizat este, cel mai probabil, L-glutamatul, iar în cazul fibrelor musciforme – şi acetilcolina. Organizarea histoarhitectonică precisă constă în succesiunea a **trei straturi** celulare (fig. IV.8.6), din exterior spre interior: **stratul molecular extern, stratul celulelor Purkinje, stratul granular intern.**

8.3.1.1. CELULELE CORTEXULUI CEREBELOS

Cele cinci tipuri celulare ale cortexului cerebelos sunt reprezentate de **celulele granulare, celulele stelate, celulele "în coşuleţ", celulele Purkinje** şi **celulele Golgi** (fig. IV.8.7).

- **Celulele granulare**

Celulele granulare reprezintă populaţia predominantă din stratul granular intern. Sunt celule mici, cu nucleu sferic şi citoplasmă redusă.

Scanned with OKEN Scanner

Microscopia electronică relevă, ca organite celulare, puţine mitocondrii mici, câţiva ribozomi şi un complex Golgi slab reprezentat. Prelungirile dendritice, în număr de 3-6, sunt relativ scurte (10-30 µm lungime) şi se termină prin expansiuni în formă de gheară. Ele vor sinapsa cu terminaţiile fibrelor musciforme şi cu axonii celulelor Golgi, formând sinapse complexe denumite glomeruli cerebeloşi. Prelungirea axonală, extrem de lungă, are un traiect ascendent, ajungând în stratul molecular unde se ramifică în "T", rezultând astfel, în direcţii diferite, fibrele paralele. Aceste fibre au lungime de câţiva milimetri şi prezintă o serie de terminaţii specifice, care conferă un aspect de mărgele, constituind locurile de sinapsă cu prelungirile dendritice ale celulelor Purkinje sau Golgi sau cu corpurile celulare ale celulelor stelate, respectiv "în coşuleţ". Conform datelor din literatura de specialitate, cele mai numeroase sinapse se realizează cu celulele Purkinje; se estimează că aproximativ 250.000 de fibre paralele pot trece prin arborizaţia denditică a unei singure celule Purkinje, sinapsele fiind posibile şi în timpul acestei traversări.

- **Celulele Golgi**

Celulele Golgi, mai mari ca dimensiuni, sunt situate în partea superficială a stratului granular, foarte aproape de celulele Purkinje. Prelungirile lor dendritice lungi sunt orientate predominant ascendent, traversează stratul celulelor Purkinje şi ajung în stratul molecular, unde se ramifică şi se dispun perpendicular pe suprafaţă. Dendritele (în special cele proximale) sinapsează cu fibrele paralele, fibrele agăţătoare şi cele musciforme, precum şi cu colateralele axonale recurente ale celulelor Purkinje. Arborizaţia dendritică nu este turtită, ca în cazul celulelor Purkinje, astfel încât aspectul este similar în plan longitudinal şi transversal. Există totuşi şi prelungiri dendritice care rămân la nivelul stratului granular, ramificaţiile intrând în structura glomerulilor cerebeloşi (care vor fi descrişi ulterior). Prelungirea axonală scurtă porneşte din corpul celular sau din dendrita centrală şi se divide rapid, rezultând o arborizaţie extensivă, care străbate întregul strat granular. Volumul ocupat de arborizaţia dendritică, în stratul molecular, este aproximativ egal cu cel ocupat de arborizaţia axonală. Sub raportul neurotransmiţătorilor, aici este prezent GABA, celulele Golgi fiind considerate neuroni de asociaţie inhibitori, GABA-ergici.

- **Celulele monodendritice sau "în perie"**

Celulele monodendritice sunt un tip celular recent descris în literatura de specialitate şi localizat la nivelul stratului granular. Corpul celular prezintă un nucleu palid colarat. Prelungirile dendritice sunt unice, scurte, cu terminaţii arborizate care dau un aspect de tufă sau perie, stabilind contacte sinaptice evidente cu fibrele musciforme. Imunohistochimic dau reacţie pozitivă la anticorpi anti-calretinină. Prelungirea axonală este subţire, iar traiectoria sa nu este încă definitivată.

- **Celulele stelate**

Celulele stelate, localizate superficial în stratul molecular, prezintă numeroase prelungiri dendritice, puţin ramificate. Prelungirea axonală este dispusă în plan aproximativ perpendicular pe axul lung al lamei cerebeloase, în acelaşi plan cu arborizaţiile dendritice (cu care sinapsează) şi cu colateralele axonale recurente ale celulelor Purkinje. Din punct de vedere al neurotransmiţătorilor, sunt neuroni de tip inhibitor, la acest nivel fiind prezent GABA.

- **Celulele "în coşuleţ"**

Celulele "în coşuleţ", localizate în partea profundă a stratului molecular, realizează multiple sinapse la nivelul corpului celular cu colateralele axonale recurente ale celulelor Purkinje, fibrele agăţătoare, fibrele musciforme şi fibrele paralele. Prelungirile dendritice sunt asemănătoare morfologic cu cele ale celulelor stelate. Prelungirea axonală, cu traiect descendent spre stratul celulelor Purkinje, creşte în dimensiuni, pe măsură ce se distanţează de corpul celular, şi dă multiple colaterale. Colateralele au iniţial un traiect ascendent de-a lungul dendritelor celulelor Purkinje, pentru ca, ulterior, să coboare spre corpul celular, în jurul căruia realizează o reţea cu aspect de "coşuleţ". Ramificaţiile axonale terminale se extind în axul lung al lamei cerebeloase, înconjurând sau flancând prelungirile axonale ale celulelor Purkinje. Conform datelor din literatura de specialitate, se estimează

Scanned with OKEN Scanner

că 72 de celule Purkinje pot sinapsa cu terminaţii axonale provenite de la o singură celulă "în coşuleţ". Aceste celule sunt, ca şi cele stelate, neuroni inhibitori, de tip GABA-ergici.

- **Celulele Purkinje**

Dispuse într-un singur strat, la intervale de 50 µm în plan tranversal şi 50-100 µm în plan longitudinal, **celulele Purkinje** se individualizează prin forma lor, comparabilă cu o pară sau o sticlă, corpul celular având 50-70 µm înălţime şi 30-35 µm lăţime. Microscopia electronică relevă, în afara elementelor comune neuronilor, o particularitate: subjacent membranei plasmatice a corpului celular şi a dendritelor există cisterne frecvent asociate cu mitocondrii. Aceste cisterne, care conţin acumulări mari de calciu, se pot extinde şi la nivelul spinilor dendritici; ele au un rol important în sistemul de transmitere a informaţiilor intracelulare, tip mesager secundar. La nivelul corpului celular, celula Purkinje realizează puţine sinapse de tip excitator, comparativ cu cele de tip inhibitor, mult mai numeroase (cu prelungirile axonale ale celulelor stelate şi "în coşuleţ").

Din polul apical al celulei se formează una sau, uneori, două prelungiri dendritice primare, care se orientează spre suprafaţă, fiind distribuite perpendicular pe axul lamelor cerebeloase.

Aceste prelungiri se arborizează intens, cu numeroase ordine de subdiviziune, realizând o reţea ramificată, comparată cu aspectul unui evantai. Prelungirile dendritice proximale, de ordin unu şi doi, au suprafaţa netedă, prezentând puţini spini scurţi şi colţuroşi, care vor sinapsa cu fibrele agăţătoare (sinapse de tip excitator, asimetrice).

Terminaţiile proximale ale dendritelor stabilesc sinapse (de tip inhibitor, simetrice) cu prelungirile celulelor stelate şi "în coşuleţ", precum şi cu colateralele axonale recurente ale altor celule Purkinje.

În schimb, prelungirile distale au suprafaţa tapetată de numeroşi spini (45/10 µm lungime), tot scurţi, dar gâtuiţi, care sinapsează cu fibrele paralele (sinapse de tip excitator, asimetrice). Conform datelor din literatura de specialitate, arborele dendritic al unei celule Purkinje are aproximativ 180.000 spini dendritici. Teritoriile corpului celular şi ale dendritelor, la nivelul cărora nu se stabilesc contacte sinaptice, sunt acoperite de protruzii lamelare de fibre gliale cu origine în celulele Bergmann. Prelungirea axonală are origine la baza celulei şi un traiect descendent, spre substanţa albă. Prezintă un segment iniţial scurt, subţire şi amielinizat, după care se lărgeşte şi se mielinizează, ramificându-se în numeroase colaterale. În segmentul iniţial este înconjurat de ramificaţiile distale ale prelungirilor axonale ale celulelor "în coşuleţ", ramificaţii numite, datorită aspectului lor, în "perie". Colateralele rezultate se organizează în plexuri, dispuse supra şi subjacent corpurilor celulare, în acelaşi plan cu arborele dendritic; ele sinapsează în final cu terminaţiile dendritelor proximale ale celulelor Purkinje (realizând comunicare intercelulară în cadrul aceluiaşi strat), cu celulele Golgi sau cu celulele "în coşuleţ". Odată intrate în substanţa albă, ansamblul prelungirilor axonale formează plexuri fie în nucleii cerebeloşi, fie în cei vestibulari.

La nivelul sinapselor, neurotransmiţătorul specific este GABA.

- **Celulele nevroglice**

Celulele nevroglice prezente la nivelul scoarţei cerebeloase, în special în stratul granular, sunt de tip astrocit protoplasmatic, astrocit fibros, oligodendrocit. În stratul molecular, microgliile sunt predominante. Literatura de specialitate descrie, pe lângă acestea, alte două tipuri speciale: **celule Fananas** şi **celule Bergmann**. Celulele Fananas sunt localizate în stratul molecular şi au prelungiri laterale în formă de penaj, motiv pentru care sunt denumite şi nevroglia penată. Celulele Bergmann (numite şi celule gliale epiteliale), dispuse în stratul granular, au prelungiri lungi care ajung în stratul molecular, formând o dispoziţie în evantai şi terminându-se cu picioruşe pe vasele din pia mater.

8.3.1.2. FIBRELE AGĂŢĂTOARE ŞI FIBRELE MUSCIFORME

Fibrele agăţătoare au origine în nucleul olivar inferior, respectiv fasciculul olivo-cerebelos. Acesta are traiect ascendent în substanţa albă şi pătrunde în stratul granular, unde fiecare fibră olivo-cerebeloasă se ramifică, rezultând aproximativ 10 fibre agăţătoare. Fiecare fibră agăţătoare

Scanned with OKEN Scanner

contactează, prin multiple terminaţii, o singură celulă Purkinje, realizând sinapse de tip excitator cu spinii dendritici scurţi şi colţuroşi specifici prelungirilor dendritice proximale. Fibrele agăţătoare prezintă, de-a lungul lor, o serie de nodozităţi, iar modalitatea de dispunere pe prelungirile dendritice ale celulelor Purkinje este comparată cu o iederă.

Fibrele musciforme, groase şi ondulate, cu origine în măduva spinării şi trunchiul cerebral, pătrund în substanţa albă a cerebelului după care se ramifică divergent, pentru a intra în mai mulţi lobuli şi, respectiv, în mai multe lame cerebeloase. Ele ajung la nivelul stratului granular, unde formează terminaţii sinaptice particulare, "în strugure" sau "în rozetă", în cadrul glomerulilor cerebeloşi (glomeruli Held).

Glomerulii cerebeloşi reprezintă contacte sinaptice complexe, sferice sau ovalare, cu un diametru de aproximativ 10 µm. Terminaţia fibrei musciforme este poziţionată central, în jurul ei existând numeroase prelungiri dendritice (mai mult de 20) ale celulelor granulare, terminaţii axonale şi, uneri, prelungiri dendritice ale celulelor Golgi. În glomerul se stabilesc sinapse excitatorii, axodendritice, între fibra musciformă şi dendritele celulelor granulare sau ale celulelor Golgi, şi sinapse inhibitorii între axonii celulelor Golgi şi dendritele celulelor granulare. Prin sinapsele dintre fibrele musciforme şi celulele granulare, ai căror axoni formează fibrele paralele care sinapsează cu celulele Purkinje, se poate considera că fibrele musciforme conectează celulele Purkinje.

8.3.1.3. ORGANIZAREA STRATURILOR

Stratul molecular extern, cu o grosime de 300-400 µm, prezintă un număr redus de neuroni de asociaţie multipolari, cunoscute şi sub denumirea de celule Cajal, celule stelate şi celule "în coşuleţ". Densitatea celulară este redusă, în schimb fibrele nervoase amielinizate sunt extrem de abundente. Ele sunt reprezentate de prelungirile dendritice şi axonale ale celulelor proprii, prelungirile dendritice ale celulelor Purkinje, care formează arborizaţii extinse, fibrele paralele (prelungirile axonale ale celulelor granulare), arborizaţiile dendritice ale celulelor Golgi, fibrele agăţătoare şi ramuri radiare ale celulelor gliale epiteliale Bergmann.

Stratul Purkinje este constituit dintr-un singur rând de celule Purkinje, de dimensiuni mari, piriforme, caracteristici cerebelului.

Adiacent, mai există celule epiteliale gliale Bergmann. Acest strat nu este absolut rectiliniu, celulele granulare şi, uneori, celulele Golgi subjacente putând penetra printre celulele Purkinje.

Prelungirile dendritice ale celulelor Purkinje se orientează spre stratul molecular unde sinapsează cu axonii celulelor din stratul molecular extern, dar şi cu cei care ajung aici, din stratul granular intern.

Prelungirile axonale, mielinizate, se orientează spre profunzimea cerebelului: ele străbat stratul granular intern, sinapsând în nucleii centrali cerebeloşi conţinuţi în substanţa albă.

Colaterale ale axonilor celulelor Purkinje nu părăsesc scoarţa cerebeloasă şi stabilesc sinapse inhibitorii cu unii neuroni ai stratului granular. Astfel, o singură celulă Purkinje integrează un număr extrem de mare (de ordinul sutelor de mii) de semnale excitatorii şi inhibitorii, pe care le prelucrează în impulsuri nervoase.

Celulele Purkinje reprezintă singurii neuroni cerebeloşi care au capacitatea de a transmite impulsul nervos spre exterior; acest semnal este întotdeauna inhibitor.

Stratul granular intern are, în raport cu localizarea, o grosime care variază între 100-500 µm. Este alcătuit din neuroni de dimensiuni mici (celule granulare), densitatea celulară fiind extrem de crescută. Conform datelor din literatura de specialitate, există 2-7.000.000 celule granulare/mm^3, raportul celule Purkinje/celule granulare fiind 1/3.000.

Sunt prezenţi, de asemenea, în partea superficială a stratului, neuroni de asociaţie tip Golgi, precum şi celule monodendritice sau "în perie".

Fibrele nervoase prezente aici sunt reprezentate de prelungirile axonale (cu traiect spre stratul molecular) şi dendritice ale celulelor granulare, prelungirile dendritice şi axonale ale celulelor Golgi, terminaţiile axonale ramificate ale fibrelor musciforme, fibrele agăţătoare (în traiectul lor ascendent spre stratul molecular), prelungirile axonale ale celulelor Purkinje.

La acest nivel există glomerulii cerebeloşi, raportul dintre ei şi celulele granulare fiind 1/5.

Scanned with OKEN Scanner

8.3.2. SUBSTANŢA ALBĂ

Este alcătuită din **fascicule de fibre aferente** şi **eferente** (fibre lungi, de proiecţie) şi din **fibre de asociaţie** (fibre scurte intracerebeloase).

Fibrele aferente sunt reprezentate de fasciculele vestibulo-cerebeloase, spino-cerebelos dorsal Flechsig şi ventral Gowers. Cu excepţia fasciculului spino-cerebelos ventral Gowers, care ajunge la cerebel prin pedunculul cerebelos superior, celelalte sunt situate în pedunculul cerebelos inferior. Ele se termină prin fibre musciforme şi agăţătoare care fac sinapsă cu celulele granulare, celulele Purkinje şi alţi neuroni ai cortexului cerebelos (la nivelul vermisului superior).

Fibrele eferente sunt reprezentate de axonii neuronilor Purkinje, care intră în alcătuirea tracturilor descendente cerebro-vestibulare, şi de axonii neuronilor din nucleii cerebeloşi, care intră în alcătuirea tracturilor cu direcţie spre nucleii vestibulari, formaţia reticulată şi neuronii motori medulari.

8.3.3. NUCLEII CEREBELOŞI

Populaţia predominantă este reprezentată de **neuroni multipolari** de dimensiuni diferite, care au prelungiri dendritice lungi şi o prelungire axonală, de asemenea lungă, cu traiect în afara cerebelului. Uneori, colaterale axonale pot pătrunde în cortexul cerebelos, sub formă de fibre musciforme. Mai există neuroni mici, GABA-ergici, şi neuroni de asociaţie glicinergici.

Conform literaturii de specialitate, nu este sigur că aici sunt prezenţi şi neuroni de asociaţie de tip Golgi II. Informaţia ajunge la nivelul acestor neuroni prin intermediul axonilor celulelor Purkinje, ale căror terminaţii realizează sinapse axo-somatice sau axo-dendritice de tip inhibitor. De asemenea, colaterale ale fibrelor agăţătoare şi musciforme pot stabili sinapse excitatorii cu prelungirile dendritice ale neuronilor din populaţia predominantă.

8.4. DIENCEFALUL

Diencefalul este alcătuit din **talamus, subtalamus, epitalamus, hipotalamus.**

8.4.1. TALAMUSUL

Anatomic, **talamusul** este constituit din **nuclei de substanţă cenuşie** situaţi la baza emisferelor cerebrale, pe faţa medială a fiecăreia dintre ele, formând partea superioară a pereţilor laterali ai ventriculului al treilea. Deşi macroscopic nucleii talamici au aspect similar, prin structura microscopică ei reprezintă entităţi autonome, între care există conexiuni responsabile de asigurarea integrităţii căilor ascendente senzitivo-senzoriale.

Din punct de vedere **histologic**, se diferenţiază, în afara zonelor de substanţă cenuşie corespondente nucleilor, şi **zone de substanţă albă**: stratul zonal, lama medulară externă şi lama medulară internă. Stratul zonal reprezintă o zonă subţire de substanţă albă care acoperă feţele ventriculare libere (superioară, medială şi posterioară). Lama medulară externă tapetează faţa laterală a talamusului, separându-l de capsula internă. În partea sa anterioară este întărită de pedunculul anterior al talamusului şi de taenia semicircularis; în partea sa postero-inferioară există o îngroşare, numită câmpul triunghiular Wernicke, rezultat din încrucişarea fibrelor talamo-occipitale, temporo-talamice şi cortico-protuberanţiale posterioare. Lama medulară internă, mai puţin bine individualizată decât cea externă, este localizată în profunzimea talamusului, în cele două treimi anterioare; ea se ridică oblic de la faţa inferioară spre faţa superioară şi se ramifică spre extremitatea anterioară în două braţe, numite şi lame medulare anterioare.

Dispoziţia lamei medulare interne şi bifurcaţiile sale compartimentează **zone de substanţă cenuşie** care reprezintă **nucleii** talamusului. Astfel, există **4 grupe mari** de nuclei: **grupul anterior** (între cele două lame medulare anterioare), **grupul medial** şi **grupul lateral** (de o parte şi de alta al liniei medulare interne) şi **grupul posterior** (în spatele zonei de origine a lamei medulare interne). Grupul anterior este format din nucleii anterior ventral, anterior medial şi anterior dorsal. Grupul medial conţine un singur nucleu, mediodorsal. Grupul lateral este constituit din două subgrupuri nucleare: lateral şi ventral. Grupul posterior a fost iniţial reprezentat numai de nucleul pulvinar, pentru ca ulterior să i se adauge corpii geniculaţi lateral şi medial, precum şi complexul talamic posterior.

Scanned with OKEN Scanner

În afara nucleilor de substanţă cenuşie trebuie menţionate şi zonele de **substanţă reticulată**: nucleii liniei mediane, nucleii intralaminari şi nucleii reticulaţi laterali (zona grilajată Arnold).

> **Observaţie**
> Conform informaţiilor prezente în unele tratate de anatomie, la începutul secolului XX, von Monakov a diferenţiat în interiorul principalilor nuclei 24 de grupări celulare care, pe măsura studiului aprofundat, au fost din ce în ce mai fragmentate. Astfel, în 1930, Cecil şi Oscar Vogt descriu 60 de nuclei talamici, iar în 1955, Hassler diferenţiază un număr de 150, pentru fiecare precizând morfologia, conexiunile şi funcţiile specifice.

Funcţional, nucleii talamici se clasifică în: nuclei cu funcţii motorii, nuclei de releu ai căilor senzitivo-senzoriale, nuclei cu conexiuni limbice, nuclei de asociaţie şi nuclei conectaţi cu formaţia reticulată a trunchiului cerebral.

Histologic, nucleii talamici sunt formaţi din neuroni Golgi I şi II, nevroglii şi fibre nervoase care conferă un aspect radiar.

Populaţia neuronală prezintă o mare diversitate în ceea ce priveşte dimensiunile celulare şi forma. De exemplu, neuronii Golgi I, multipolari, sunt mari sau medii, au un contur poligonal, cu corpi Nissl bine dezvoltaţi şi aparat neurofibrilar evident; prelungirile dendritice sunt abundente şi ramificate, iar cele axonale sunt lungi şi fără colaterale.

În interiorul nucleilor, corpurile celulare neuronale au fie o dispoziţie mai aglomerată, fie mai dispersată, în raport cu gradul întrepătrunderii cu fibrele nervoase aferente şi eferente.

Grupul anterior este format din neuroni de talie mijlocie.

Grupul lateral conţine neuronii cu cele mai mari dimensiuni (în special în segmentele posterior, inferior şi extern) diseminaţi printre neuroni de mărime mijlocie şi mică.

Neuronii mari (60 μm) amintesc, ca dimensiuni, de neuronii de tip motor; citoplasma conţine, chiar la adultul tânăr, un pigment galben. Aceste celule mari formează insule printre neuronii mici, dispuşi în serii sau coloane, ca urmare a separării prin fibre nervoase dispuse radiar sau neregulat.

Grupul medial prezintă neuroni de dimensiuni mai mici şi mai puţin cromofili, comparativ cu grupul lateral. În acest grup, în partea medială juxtaventriculară există un tip celular diferit, mare, hipercromofil, constituind o lamă de substanţă cenuşie numită formaţiunea compactă hipercromică. După unii autori, aceste celule sunt în continuitate cu cele din substanţa cenuşie juxtaependimară infundibulo-tuberiană a hipotalamusului.

În **nucleul pulvinar**, neuronii de dimensiuni mari sunt dispuşi, în partea laterală, sub formă de coloane, datorită separării prin fascicule de fibre nervoase; dimensiunile acestor neuroni scad de la exteriorul nucleului spre interiorul său.

În **nucleii liniei mediane** neuronii sunt mici, de formă triunghiulară şi au citoplasma palidă.

Axonii lungi ai neuronilor talamici au fie orientare ascendentă (spre cortexul cerebral, prin fasciculele talamo-corticale, sau spre nucleii striaţi, prin fasciculele talamo-striate), fie descendentă (spre trunchiul cerebral, sub forma fasciculului talamo-olivar). Axonii scurţi stabilesc conexiuni interneuronale, strict în substanţa cenuşie.

Toţi nucleii talamici, cu excepţia nucleului reticulat lateral, trimit fibre eferente spre scoarţă şi primesc fibre aferente de la aceasta. **Proiecţia corticală** se realizează prin două modele majore: (*i*) **specific**, dens şi concentrat şi (*ii*) **nonspecific**, uşor şi difuz; conform literaturii de specialitate, există ipoteza că toate ariile corticale primesc impulsuri prin ambele modele. Nucleul reticulat lateral este conectat cu scoarţa prin fibre aferente.

Referitor la conexiunile internucleare directe, datele din literatură sunt contradictorii, unii autori menţionând că ele există numai de la nivelul nucleului reticulat lateral, alţii susţinând existenţa acestora numai la nivelul nucleilor intralaminari.

8.4.2. SUBTALAMUSUL

Anatomic, subtalamusul este localizat ventral faţă de talamus, medial faţă de capsula internă, lateral şi posterior faţă de regiunea infundibulo-tuberiană a hipotalamusului.

Histologic, este format din **substanţă cenuşie** organizată sub formă de **nuclei** (nucleul

Scanned with OKEN Scanner

Luys, zona incerta şi nucleii câmpului lui Forel) şi **substanţă albă** organizată sub formă de **fascicule** (ansa lenticulară, fasciculul lenticular, fasciculul talamic, fasciculul subtalamic, fibrele comisurale).

- **Nucleul Luys**

Nucleul Luys se caracterizează printr-un număr foarte mare de celule neuronale multipolare cu forme variate (alungite, poligonale, stelate, piriforme), neregulat distribuite, alături de celulele nevroglice de tip fibros.

Neuronii au dimensiuni medii, dar cei situaţi ventral şi lateral sunt uşor mai mari comparativ cu cei situaţi dorsal şi medial. Prelungirile dendritice sunt numeroase. Citoplasma conţine corpi Nissl bine reprezentaţi, neurofibrile evidente, iar la adult acumulează un pigment lipocrom. Prin colorații specifice, a fost identificat un bogat conţinut intracitoplasmatic de fier.

Astfel, celulele au similitudini cu cele localizate în locus niger, globus pallidus şi cornul lui Amon, existând, şi pentru nucleul Luys, posibilitatea implicării în procesul de degenerescenţă pigmentară.

Nucleul Luys este înconjurat de o capsulă mielinică, formată anterior şi superior din fasciculul lenticular, iar spre exterior din fibre strio-luysiene şi strio-pallido-nigrice.

De asemenea, fibre nervoase grupate în fascicule pătrund şi în interiorul nucleului, delimitând compartimente pentru neuroni. Aceste fascicule reprezintă suportul anatomic al conexiunilor dintre nucleul Luys, nucleul lenticular şi globus pallidus, reprezentând sistemul aferent (fibre cortico-luysiene şi fibre strio-luysiene), la care se adaugă sistemul eferent, format din fibrele luyso-palidale şi fibrele comisurale.

Există, de asemenea, şi conexiuni între subtalamus şi talamus.

- **Zona incerta**

Zona incerta reprezintă o lamă de substanţă cenuşie situată între două zone de substanţă albă: fasciculul talamic şi fasciculul lenticular.

Histologic, apare ca o agregare de neuroni de dimensiuni medii şi mici, de formă poligonală sau triunghiulară, de tip lipofil.

Imunohistochimic, aceşti neuroni dau reacţii pozitive pentru acetilcolin-esterază, decarboxilaza acidului glutamic şi somatostatină.

- **Nucleii câmpului Forel**

Se găsesc adiacent peretelui ventriculului al treilea, în regiunea subtalamică anterioară numită **câmpul Forel**. Unul dintre ei este dispus central şi bine reprezentat, restul sunt mici grupuri celulare dispuse inferior, fie medial, către comisura subtalamică posterioară, fie lateral, către corpul Luys şi zona incerta. Din punct de vedere histologic, celulele neuronale sunt hipercromatice şi au caracteristici morfologice comune cu cele prezente în nucleii vegetativi apropiaţi.

8.4.3. HIPOTALAMUSUL

Anatomic, este situat în zona mijlocie a bazei creierului, posterior chiasmei optice şi tracturilor optice, între pedunculii cerebrali, constituind planşeul ventriculului al treilea. Din punct de vedere fiziologic, include sistemele integrative ale organismului, fiind implicat în menţinerea şi reglarea funcţiilor organelor interne, echilibrului hidroelectrolitic, metabolismelor, echilibrului termic, răspunsului imun, ingestiei de alimente, reproducerii, precum şi a expresiilor emoţionale.

În sens anteroposterior, **hipotalamusul** este divizat în **trei regiuni: anterioară** (preoptică şi supraoptică), **mijlocie** (tuberală) şi **posterioară** (mamilară). Fiecare dintre cele aceste regiuni prezintă, la rândul său, în direcţie medio-laterală, alte trei zone: periventriculară, medială şi laterală.

Histologic, hipotalamusul este format din **substanţă cenuşie** şi **substanţă albă**.

8.4.3.1. SUBSTANŢA CENUŞIE

Substanţa cenuşie este reprezentată de un ansamblu difuz de celule neuronale mici, printre care se disting numeroase grupe de celule mari, intens cromatofile, formând **nuclei** mai mult sau mai puţin individualizaţi. Aceşti nuclei, dispuşi (ca urmare a unui fenomen de neurobiotaxie) în jurul fasciculelor de fibre nervoase care traversează hipotalamusul, corespund celor **trei regiuni** definite în sens anteroposterior. Se individualizează astfel: **nucleii regiunii anterioare** (periventricular, medial, lateral, paraventricular, supraoptic, hipotalamic anterior, suprachiasmatic), **nucleii regiunii mijlocii** (ventromedial, dorsomedial, arcuat, hipotalamic posterior) şi **nucleii regiunii**

Scanned with OKEN Scanner

posterioare (mamilar lateral, mamilar intercalat, mamilar medial). În plus, există şi **nucleii laterali**, în zona laterală a hipotalamusului.

- **Nucleii regiunii anterioare**

La nivelul regiunii anterioare, în aria preoptică, adiacent peretelui ventriculului al treilea (zona periventriculară) se găseşte *organum vasculosum* al laminei terminale, format din neuroni de dimensiuni medii, cu citoplasma mediu colorată, asociaţi cu o bogată vascularizaţie. **Nucleii medial, lateral şi periventricular** conţin neuroni cu aspect similar cu acesta. Neuronii din nucleul periventricular sintetizează şi eliberează factori de stimulare a producţiei de hormoni adenohipofizari: GHRH, TRH. **Nucleul suprachiasmatic** este format dintr-o condensare de neuroni mici, mediu coloraţi, de formă alungită la sexul feminin şi sferică la sexul masculin; mai puţin evidenţiabil la om decât la alte mamifere, este dificil de recunoscut. **Nucleul paraventricular** conţine neuroni mari, intens coloraţi şi neuroni mici, mediu coloraţi. Neuronii mari (magnocelulari) sunt localizaţi, în special, în pătrimea ventrolaterală a nucleului, unde realizează o arie densă; ei sunt de tip neurosecretor, eliberând oxitocină şi vasopresină prin prelungirile lor axonale (tractul hipotalamo-hipofizar), spre hipofiza posterioară. Neuronii mici (parvocelulari) sunt situaţi în zona medială a nucleului.

Observaţie
Conform datelor din literatura de specialitate, **vasopresina** şi **oxitocina** sunt produse de neuroni separaţi. Vasopresina este sintetizată sub forma unui precursor, care conţine şi neurofizină (cu rol de legare a vasopresinei în granulele neurosecretoare), alături de un glicopeptid cu funcţie necunoscută. În afara vasopresinei, neuronii respectivi secretă, în cantităţi mici, alte peptide (dinorfină, galanină, colecistokinină, izoleucin-histadină), şi cantităţi variabile de TRH. Ei sunt excitaţi de glutamat, acetilcolină şi angiotensină II şi inhibaţi de GABA; stressul stimulează eliberarea de vasopresină. Aceşti neuroni sunt şi osmosenzitivi, primind aferenţe osmosenzitive prin terminaţiile axonale ale neuronilor din nucleul preoptic median şi aferenţe cardiovasculare prin terminaţiile axonale ale neuronilor noradrenergici centrali. Oxitocina este, de asemenea, sintetizată sub forma unui precursor comun cu neurofizina, iar activitatea neuronilor respectivi implică şi cosecreţie de mici cantităţi de enkefaline, colecistokinină, dinorfină, galanină, precum şi CRH, TRH. Ca şi neuronii sintetizanţi de vasopresină, neuronii care produc oxitocină sunt excitaţi de glutamat şi inhibaţi de GABA; în stimularea lor intervine, în plus, şi nivelul de oxitocină produs, iar în inhibare sunt implicate şi anumite peptide opioide, precum şi stressul.

Nucleul supraoptic, situat dorsolateral de tractul optic, este caracterizat prin prezenţa de neuroni mari (magnocelulari), intens coloraţi, fără asociere de neuroni mici. În afara acestei aglomerări neuronale bine definite, pot exista şi neuroni supraoptici suplimentari, cu dimensiuni reduse, localizaţi ventromedial faţă de tractul optic. Nucleul supraoptic şi nucleul paraventricular devin adiacenţi rostral, fapt ce demonstrează originea lor comună. Legătura dintre ei este realizată prin neuroni secretori accesori, care însoţesc vasele de sânge, având un posibil rol în menţinerea şi reglarea homeostaziei.

Adiacent de nucleul supraoptic, a fost descrisă o altă grupare de neuroni intens coloraţi, care se diferenţiază de neuronii secretori accesori şi care constituie **nucleul intermediar**. Neuronii săi nu sunt atât de mari ca cei cu proprietăţi neurosecretoare, şi au aspect diferit. Deşi citoplasma lor este fin granulară, nu se colorează cu aldehid-fuxină pentru lipofuxină şi nu dau reacţie pozitivă imunohistochimic pentru hormonii hipofizari posteriori. La acest nivel a fost identificat ARNm pentru galanină, fapt ce susţine implicarea acestui nucleu în reglarea somnului.

Un alt nucleu hipotalamic este reprezentat de **aria preoptică medială**, diferită la sexul masculin faţă de cel feminin (de două ori mai mulţi neuroni la bărbat, comparativ cu femeia).

Acest nucleu pare a fi identic cu nucleul intermediar şi nucleii interstiţiali 1, 2, 3 şi 4 ai hipotalamusului anterior.

Scanned with OKEN Scanner

- **Nucleii regiunii mijlocii**

Nucleul arcuat se caracterizează prin prezenţa de neuroni numeroşi, cu formă arcuată. Aceşti neuroni conţin fie neuropeptidul Y şi neurotensină, prelungirile axonale proiectându-se în nucleul periventricular, fie dopamină (neuroni dopaminergici din grupul A_{12}), prelungirile axonale terminându-se în eminenţa mediană şi infundibul. De asemenea, sunt responsabili şi de producerea de GHRH.

Nucleul ventromedial apare ca o condensare densă de celule neuronale, care sintetizează factori de stimulare pentru hormoni adenohipofizari: CRH şi TRH.

Nucleul dorsomedial, mai puţin bine diferenţiat la om, poate fi totuşi identificat prin delimitarea faţă de structurile adiacente şi prin reacţia pozitivă la colinesterază.

El este format din neuroni de dimensiuni medii, coloraţi mediu, organizaţi în manieră laxă, care includ o zonă densă de neuroni mici, intens coloraţi, numită partea compactă a nucleului. La acest nivel se sintetizează TRH.

- **Nucleii regiunii posterioare**

Nucleii mamilari medial şi **lateral** conţin neuroni similari, multipolari, de dimensiuni medii, mai intens coloraţi în nucleul mamilar lateral, comparativ cu cel medial.

Nucleul mamilar intercalat este format dintr-o populaţie neuronală difuză, de dimensiuni mari, cu citoplasma intens colorată. El se numeşte şi nucleu magnocelular caudal, datorită asemănării neuronilor de la acest nivel cu cei din nucleul supraoptic.

Există însă diferenţe imunohistochimice, pentru neurotransmiţători şi enzimele lor – histamină, GABA, galanină.

Acest nucleu stabileşte conexiuni largi, care sunt reminiscenţe ale altor grupuri celulare de tip monoaminic.

Nucleul hipotalamic posterior este invadat pe marginile sale laterale de neuroni mari, intens coloraţi, care se extind din nucleii hipotalamici laterali şi din nucleii câmpului lui Forel.

Aceşti neuroni aparţin populaţiei celulare neuronale care conţine hormoni de tip orexină şi melanină.

- **Nucleii regiunii laterale**

Nucleii laterali sunt localizaţi de-a lungul planşeului hipotalamusului lateral caudal, fiind uneori vizibili ca nişte mici proeminenţe pe suprafaţa creierului. Ei sunt formaţi din câteva aglomerări de neuroni mici, mediu coloraţi, înglobaţi într-o matrice de aspect gelatinos şi încapsulaţi de fibre nervoase. Imunohistochimic, dau reacţie pozitivă pentru o varietate de markeri: factorul de eliberare pentru corticotropină, somatostatină, receptori colinergici muscarinici. În afara neuronilor mici sunt prezenţi şi neuroni mari, intens coloraţi, cu citoplasmă redusă. Aceştia din urmă sunt diseminaţi printre neuronii mici sau se extind spre marginile laterale ale nucleilor mediali. Celule similare se pot găsi şi caudal, în partea posterioară a regiunii hipotalamice laterale, sau se amestecă imperceptibil cu nucleul mamilar intercalat şi cu nucleii câmpurilor lui Forel.

8.4.3.2. SUBSTANŢA ALBĂ

Substanţa albă este formată din **fibre mielinizate** (mai puţine) şi **amielinizate** (mai numeroase), grupate în **fascicule** cu originea în diferitele grupuri nucleare hipotalamice.
În ultimii ani, studiul traiectelor acestor fascicule a fost completat prin introducerea metodelor moderne, imunohistochimice.

8.4.4. EPITALAMUSUL

Epitalamusul este constituit din **glanda epifiză, trigonul habenular, stria medullaris** şi **comisura albă posterioară.**

Epifiza este o glandă endocrină a cărei structură histologică reflectă relaţiile sale extrem de strânse, anatomice şi funcţionale, cu sistemul nervos central. Capsula periferică, de origine pială, trimite în interior septuri fine, prin intermediul cărora pătrund elementele vasculare arteriale care se vor capilariza. **Parenchimul** este format din **două tipuri celulare: pinealocite** şi **celule gliale,** alături de numeroase **fibre nervoase** amielinizate sau, mai rar, mielinizate; uneori, pot fi prezenţi câţiva neuroni dispersaţi (fig. IV.8.8, fig. IV.8.9).

Pinealocitele sunt celule rotunde sau ovalare, cu prelungiri citoplasmatice orientate spre capilarele sanguine.

Scanned with OKEN Scanner

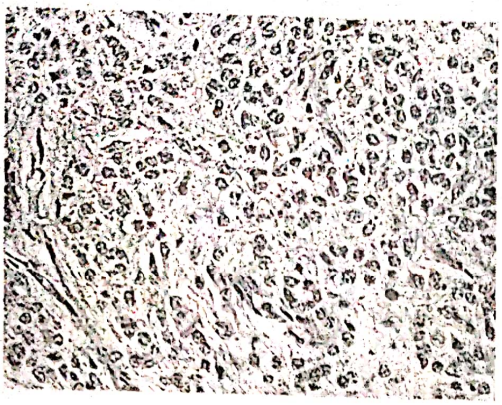


Fig. IV.8.8. Epifiză
– pinealocite, celule gliale, fibre nervoase (HE, x 200)

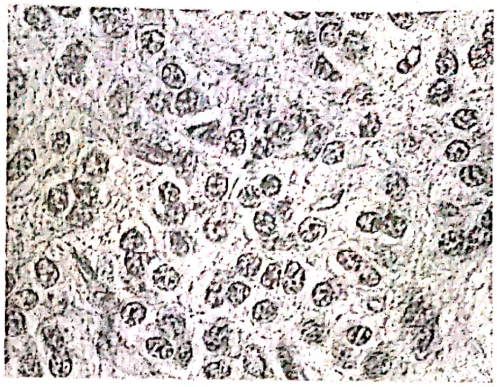


Fig. IV.8.9. Epifiză
– detaliu pentru pinealocite (HE, x 400)

Microscopia electronică relevă prezenţa unui REN abundent, RER slab dezvoltat, alături de elemente de citoschelet: microtubuli şi microfilamente. Terminaţiile prelungirilor citoplasmatice conţin vezicule cu miez dens şi vezicule clare. De asemenea, pe membrana corpului celular există indentaţii delimitate de vezicule clare, cu aspect asemănător panglicilor sinaptice din unele celule senzoriale vizuale, fapt explicabil filogenetic, în sensul că epifiza are originea într-un organ vizual rudimentar existent la unele vertebrate inferioare (de unde şi denumirea de ochiul pineal).

Celulele gliale, numite şi **celule interstiţiale**, au caracteristici comune cu astrocitele fibroase.

Ele prezintă nucleu intens colorat, compact şi o citoplasmă bogată în gliofilamente. Celulele emit numeroase prelungiri, care se dispun pe capilarele sanguine de tip continuu, tapetând faţa externă a membranei bazale.

Organ neuro-hormonal, epifiza sintetizează serotonină şi melatonină, precum şi unele peptide (arginin-vasotocină).

Sinteza urmează un ritm circadian, serotonina elaborată în timpul zilei fiind transformată noaptea, prin intervenţia unei enzime de metilare (hidroxi-indol-O-metil-transferaza), în melatonină.

Trigonul habenular este format din **substanţă cenuşie** organizată în **doi nuclei**, unul **medial**, mai mic, şi altul **lateral**, voluminos.

În **nucleul medial** neuronii apar ca o masă dens împachetată, intens colorată; în **nucleul lateral** dispoziţia lor este mai dispersată, iar culoarea mai palidă.

Stria medullaris este o bandă de **substanţă albă** formată din fibre nervoase cu origine în nucleii ariei septale şi unii nuclei talamici. Imunohistochimic, s-a demonstrat că aceste fibre conţin o varietate largă de neuromediatori: acetilcolină, noradrenalină, serotonină, GABA, factorul de eliberare pentru hormonul luteinizant, somatostatină, vasopresină, oxitocină.

Comisura albă posterioară este o structură complexă, formată din **substanţă cenuşie** reprezentată de mai multe grupe nucleare, separate de fibre de **substanţă albă** cu dispoziţie transversală.

8.5. EMISFERELE CEREBRALE

Histoarhitectonic, substanţa cenuşie este localizată la periferie (**cortex cerebral/scoarţă cerebrală**), iar **substanţa albă** – la interior. Există şi **insule** de substanţă cenuşie dispuse în profunzime, în plină substanţă albă – aceste agregări neuronale sunt numite **nuclei (ganglioni) bazali** sau **corpi striaţi**.

8.5.1. CORTEXUL CEREBRAL

Cortexul cerebral (**scoarţa cerebrală**) are o suprafaţă externă extrem de neregulată, având un aspect plicaturat. Această plicaturare rezultă din alternanţa de proeminenţe numite **girusuri** şi depresiuni numite **sulcusuri**, şi are rolul de a mări suprafaţa totală (aproximativ 200.000 cm²).

Cortexul cerebral reprezintă originea căilor descendente care coordonează motilitatea voluntară, etapa finală (de proiecţie) a căilor

Scanned with OKEN Scanner

ascendente specifice şi nespecifice, precum şi sediul unor procese complexe, cunoscute sub denumirea de activitate nervoasă superioară.

În microscopia optică, cortexul cerebral are aspectul unei **texturi** în care sunt prezente **celule neuronale, fibre, nevroglii şi vase sanguine.**

Observaţie
Cortexul cerebral prezintă, sub raport filogenetic, **allocortexul** (zonă mai veche filogenetic), format din **arhicortex** şi **paleocortex**, şi **neocortexul** (zonă mai nouă filogentic).
Allocortexul are o stratificare în numai trei straturi, existând, în funcţie de celularitatea predominantă, un allocortex piramidal şi unul granular.
Neocortexul, la care se fac referirile ulterioare, este organizat în şase straturi.

Celulele nervoase, susţinute de neuropil, sunt dispuse în **6 straturi succesive** (denumite şi lamine), dispuse paralel cu suprafaţa, având o grosime totală de 1,5-4 cm; grosimea individuală a straturilor diferă în raport cu localizarea în anumite zone şi, implicit, cu funcţiile îndeplinite de acestea.

Fiecare strat are o histoarhitectonică specifică, ce permite identificarea lor morfologică, cu toate că, în esenţă, celulele din straturi se întrepătrund.

Cele 6 straturi, de la exterior spre interior, sunt: **stratul molecular, stratul granular extern, stratul piramidal extern, stratul granular intern, stratul piramidal intern, stratul multiform** (fig. IV.8.10).

8.5.1.1. CELULELE CORTEXULUI CEREBRAL

Histologic, literatura de specialitate descrie **trei tipuri** principale de **neuroni: celulele piramidale, celulele nepiramidale (stelate) spinoase şi celulele nepiramidale nespinoase.**

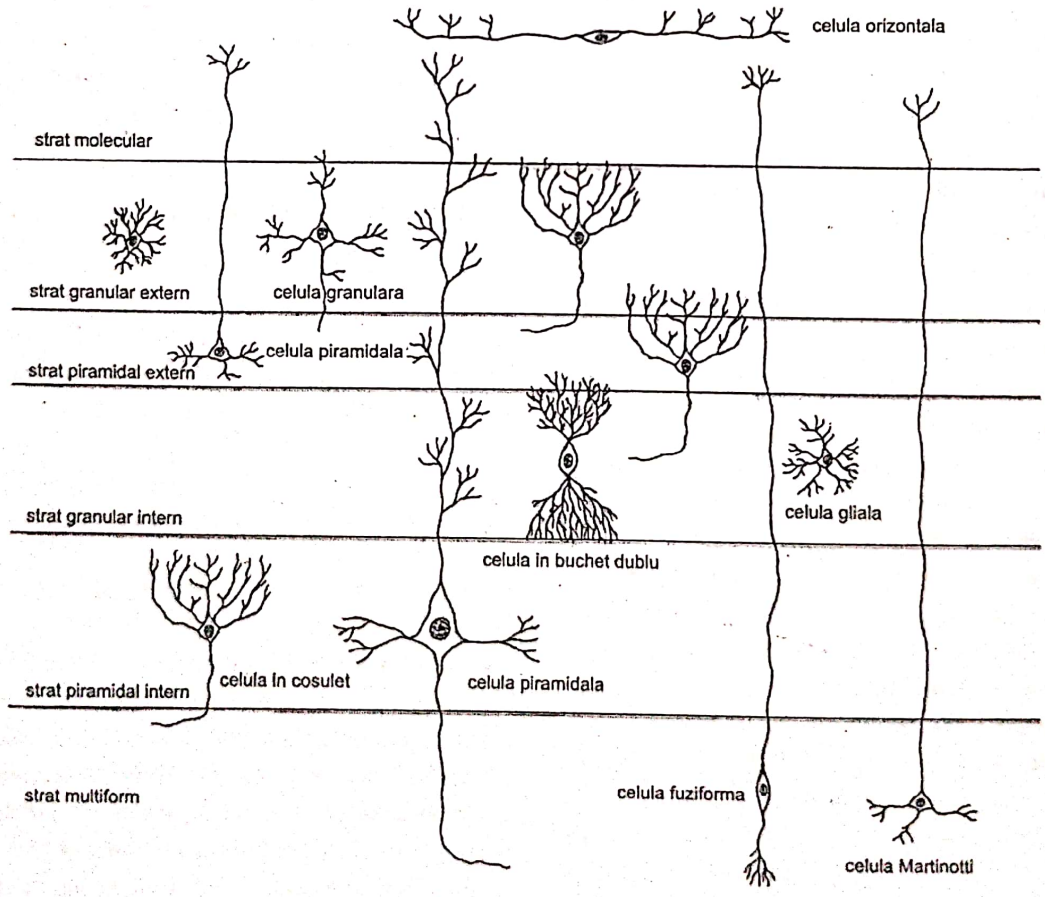


Fig. IV.8.10. Organizarea în straturi a cortexului cerebral – schemă în MO

Scanned with OKEN Scanner

Fiecare tip principal prezintă, la rândul său, prin variaţii de dimensiuni, formă şi dispoziţia prelungirilor, alte subtipuri. Funcţional, celulele piramidale sunt **neuroni de tip motor**, cu rol excitator, iar celulele nepiramidale – **neuroni de asociaţie**, cel mai frecvent cu rol inhibitor. În conformitate cu datele recente, bazate pe studii de biologie moleculară neuronală, neuronii cortexului cerebral pot fi caracterizaţi şi clasificaţi şi în raport de moleculele specifice prezente în corpul celular sau în prelungirile dendritice şi axonale. În cadrul moleculelor cele mai investigate se situează neurotransmiţătorii sau substanţele în relaţie cu aceştia (receptori, enzime), precum şi proteinele legate de calciu (de exemplu, **calbindina**).

- **Celulele piramidale**

Celulele piramidale, specifice pentru straturile piramidal extern şi intern (fig. IV.8.11, fig. IV.8.12), au formă triunghiulară sau "în sticlă". Dimensiunile lor variază între 10-80 μm diametru, existând celule mici (5-10 μm diametru), medii (20-25 μm diametru), mari (30-35 μm diametru), dar şi celule gigante (neuronii Betz, al căror diametru poate ajunge la 100 μm).

Citoplasma lor conţine numeroşi corpi Nissl, neurofibrile evidente şi, în conul de emergenţă al axonului, pigment lipocrom. Ele prezintă o prelungire dendritică apicală unică şi numeroase prelungiri dendritice bazale.

Prelungirea dendritică apicală, groasă, are traiect ascendent, ramificându-se pe măsură ce se îndreaptă spre stratul situat cel mai superficial (stratul molecular), unde realizează multiple terminaţii.

Prelungirile dendritice bazale, bogat ramificate, sunt orientate aproape orizontal sau în unghi superficial şi pătrund în substanţa albă pe distanţe variabile. Ramificaţiile dendritice prezintă structuri speciale numite "spini dendritici", considerate a fi expresia sinapselor (vezi secţiunea 1.2); spinii sunt din ce în ce mai numeroşi pe măsura distanţării de corpul celular, iar numărul lor total este apreciat a fi de ordinul miliardelor.

Prelungirea axonală unică, subţire şi uniformă, se desprinde din zona centrală a suprafeţei bazale sau, uneori, dintr-o prelungire dendritică orizontală. Axonii străbat substanţa cenuşie, dând

Fig. IV.8.11. Celule piramidale în stratul piramidal extern – cortex cerebral (HE, x 100)

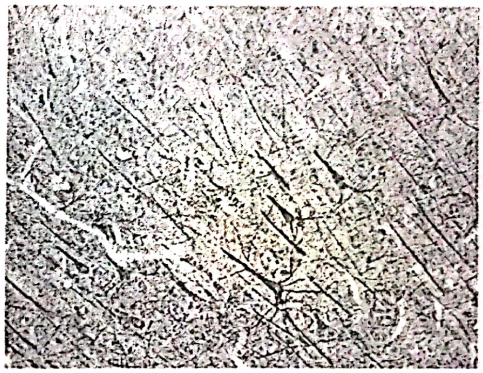


Fig. IV.8.12. Celule piramidale în stratul piramidal intern – cortex cerebral (HE, x 100)

colaterale orizontale sau în diagonală, care se articulează cu dendritele proprii sau cu cele adiacente. Axonii părăsesc substanţa cenuşie pătrunzând în substanţa albă. În funcţie de destinaţia lor, se deosebesc două grupe: unii care, după un traiect mai mult sau mai puţin lung în substanţa albă, se reîntorc şi se termină în scoarţa cerebrală, formând fibrele de asociaţie (în aceeaşi hemisferă) sau fibrele comisurale (în hemisfera controlaterală) şi alţii care se termină în nucleii bazali, în talamus sau în măduva spinării, formând fibrele de proiecţie (motiv pentru care celulele piramidale sunt considerate neuroni de proiecţie).

Uneori, celulele piramidale pot prezenta o **orientare modificată**, care se abate, în grade diferite, de la planul perpendicular. În cadrul acestora sunt descrise chiar celule piramidale inversate, întoarse cu 180°, astfel încât prelungirea dendritică apicală devine descendentă şi se îndreaptă spre straturile profunde; prelungirea axonală menţine însă, întotdeauna, traiectul extracortical.

Scanned with OKEN Scanner

Există şi un grup de celule piramidale **modificate**, denumite şi celule piramidale **atipice**, care nu îndeplinesc criteriile de definire standard, dar păstrează elemente comune cu tipul principal: o prelungire dendritică ascendentă, numeroşi spini dendritici, orientarea prelungirii axonale spre substanţa albă (unde se ramifică în "T"). Aceste celule sunt întâlnite în literatura de specialitate sub diferite **denumiri**:

- celule granulare externe – situate în stratul granular extern, au dimensiuni mici;
- celule piramidale stelate – fără prelungire dendritică apicală evidentă;
- celule fuziforme – situate în straturile piramidal intern şi multiform, sunt celule piramidale cu corpul celular fuziform şi cu mai puţini spini dendritici;
- celule piramidale triunghiulare – cu aspect bipolar, datorat asimetriei prelungirilor dendritice bazale;
- celule piramidale scurte profunde – situate în stratul multiform, prelungirea dendritică apicală neajungând în stratul molecular.

Celulele piramidale utilizează ca neurotransmiţători aminoacizi excitatori, de tipul glutamatului şi aspartatului; se discută despre o posibilă diferenţiere a acestora, în raport de prezenţa fie a glutamat-, fie a aspartat-aminotransferazei. De asemenea, se pune problema unei subclasificări a celulelor piramidale în funcţie de receptorii specifici de suprafaţă.

- **Celulele nepiramidale stelate spinoase**

Celulele nepiramidale stelate spinoase (denumite şi **celule granulare**) reprezintă cel mai numeros tip celular al scoarţei cerebrale, fiind localizate predominant în stratul granular intern. Sunt neuroni multipolari, mici (6-10 μm), cu numeroase prelungiri dendritice primare orientate în direcţii diferite, extrem de bogat ramificate din imediata vecinătate a corpului celular, cu numeroşi spini dendritici. Prelungirile axonale au un traiect ascendent sau descendent (spre stratul piramidal intern şi stratul multiform), se ramifică predominant în plan vertical şi nu părăsesc substanţa cenuşie. Un tip particular de celulă nepiramidală stelată spinoasă, localizat în stratul multiform, este reprezentat de **celula Martinotti**.

Celulele Martinotti au un corp celular ovalar sau fuziform, prelungirile dendritice puţin dezvoltate, iar prelungirea axonală urmează un traiect ascendent, divizându-se în două-trei ramuri groase care se termină prin arborizaţii extinse în stratul molecular sau, uneori, în stratul piramidal extern.

Celulele nepiramidale spinoase folosesc drept neurotransmiţător principal tot glutamatul, alte molecule nefiind luate în considerare în vederea unei subclasificări.

- **Celulele nepiramidale nespinoase**

Celulele nepiramidale stelate nespinoase sau prezentând foarte puţini spini, deşi sunt în număr redus, formează un **grup heterogen** prin diversitatea de formă: **"în coşuleţ"**, **"în candelabru"**, **"în buchet dublu"**, **neurogliaforme**, **bipolare** sau **fuziforme**, cu **dispoziţie orizontală**. Prelungirile lor axonale sunt reţinute în substanţa cenuşie (sunt neuroni de asociaţie) şi se pot ramifica orizontal, vertical sau radiar, rezultând astfel alte trei subtipuri: cu axoni dispuşi predominant orizontal, cu axoni orientaţi perpendicular pe suprafaţa pială şi cu axoni ramificaţi radiar.

Subtipul care prezintă **axonii dispuşi orizontal** include **celule cu dispoziţie orizontală** şi **celule "în coşuleţ"**.

Celulele cu dispoziţie orizontală (celule Cajal), mici, sunt localizate predominant în partea superficială a stratului granular extern şi, în număr mai mic, în partea profundă a stratului molecular. Prelungirile dendritice, de dimensiuni variabile, sunt orientate în plan orizontal, în direcţii opuse. Prelungirile axonale au frecvent originea într-una din prelungirile dendritice; ele se împart în două ramuri lungi, care au, de asemenea, orientare orizontală, fiind menţinute în interiorul straturilor molecular sau granular extern.

Celulele "în coşuleţ", localizate în straturile granular extern, piramidal extern şi piramidal intern, au axonul scurt, iniţial vertical, din care se desprind la distanţă mică de conul de emergenţă numeroase colaterale orizontale care se termină prin ramificaţii mari, realizând sinapse fie cu corpul celular, fie cu dendritele proximale ale celulelor piramidale.

Subtipul care prezintă **axonii orientaţi perpendicular pe suprafaţa pială** include

Scanned with OKEN Scanner

celulele "în candelabru", celulele "în buchet dublu" şi celulele bipolare/fuziforme.

Celulele "în candelabru" au corpul celular ovoid sau fuziform şi sunt localizate în straturile granular extern, piramidal extern şi granular intern. Prelungirile dendritice au originea la polul celular superior sau inferior, iar axonii au orientare diferită în raport cu localizarea. Astfel, celulele din stratul granular extern şi din partea superficială a stratului piramidal extern au axoni descendenţi, celulele din partea profundă a stratului piramidal extern şi din stratul granular intern au axoni ascendenţi, iar celulele din partea medie a stratului piramidal extern (neuroni de asociaţie) au axoni ascendenţi şi descendenţi. Prelungirile axonale au o morfologie arborizată, caracteristică: ele se ramifică în vecinătatea corpurilor celulare corespondente şi formează la capătul terminal o serie de umflături orientate vertical, în şiruri, comparabile cu lumânările dintr-un candelabru. Aceste terminaţii în şiruri verticale sunt dispuse pe lângă hilurile axonale ale celulelor piramidale, realizând sinapse la acest nivel.

Celulele "în buchet dublu", ovale sau fuziforme, se găsesc în straturile granular extern şi piramidal extern. Majoritatea celulelor prezintă două-trei prelungiri dendritice principale; fiecare dintre acestea se ramifică, formând două tufe dendritice, una superficială şi una profundă. Prelungirea axonală unică se împarte rapid într-o ramură ascendentă şi una descendentă, cu orientare orizontală, care dau multiple colaterale. Arborele axonal este restrâns la un cilindru extins perpendicular, dar limitat orizontal, cu secţiune de aproximativ 50-80 µm. Prelungirile axonale ajung în stratul granular extern şi, respectiv, piramidal intern.

Celulele bipolare au formă ovoidă şi prezintă două prelungiri dendritice principale, una ascendentă (din polul celular superior) şi una descendentă (din polul celular inferior), din care rezultă puţine ramificaţii, orientate, de asemenea, vertical. Se formează astfel o arborizaţie dendritică îngustă, rareori cu secţiune peste 100 µm, care se poate extinde pe o suprafaţă importantă în scoarţa cerebrală. Prelungirea axonală are originea într-una din cele două dendrite principale şi se ramifică imediat, rezultând o arborizaţie axonală dispusă paralel cu ramificaţiile dendritice, în plan vertical, şi limitată orizontal.

Subtipul care prezintă **axonii ramificaţi radiar** este reprezentat **de celula neurogliaformă** sau "în pânză de păianjen".

Aceste celule sferice mici (10-12 µm diametru) sunt localizate în special în straturile granular extern şi granular intern. Prelungirile dendritice, în număr de 7-10 pentru fiecare corp celular, sunt scurte, subţiri şi au o dispoziţie radiară; unele dintre ele se mai pot ramifica o dată sau de două ori, astfel încât rezultă un câmp dendritic de formă sferică, cu un diametru de 100-150 µm. Prelungirea axonală are originea fie în corpul celular, fie în dendrita proximală, după care se ramifică intens, în vecinătatea ramificaţiilor dendritice şi oarecum dincolo de acestea, formând o arborizaţie tot de formă sferică, cu un diametru de 350 µm.

În afara celulelor descrise anterior mai există şi alte variante de celule nepiramidale cu spini dendritici reduşi sau absenţi, fără însă a realiza un subtip aparte.

Celulele nepiramidale nespinoase sau **cu spini rari** au ca neurotransmiţător GABA. În cadrul acestui tip morfologic, cele mai multe celule asociază şi prezenţa de neuropeptide (peptidul Y, VIP, colecistokinina, somatostatina, substanţa P), astfel încât specialiştii consideră că neuronii corticali conţinând peptide sunt neuroni GABA-ergici. Pentru celulele bipolare, în afara GABA şi a VIP, a fost decelată şi acetilcolina. În plus, diferite proteine legate de calciu au fost identificate în special în neuronii GABA-ergici, fapt ce ar putea conduce la o nouă subclasificare a acestora.

La nivelul scoarţei cerebrale sunt prezente toate tipurile de **celulele nevroglice: astrocite fibroase şi protoplasmatice, oligodendrocite şi microglii.**

Observaţie

Corelarea elementelor morfologice microscopice cu cele de biologie moleculară deschide perspective pentru cunoaşterea mult mai aprofundată a tipurilor neuronale şi a conexiunilor interneuronale, oferind posibilitatea încadrării în grupuri cu similitudini funcţionale. Conform literaturii de specialitate, acest fapt permite o înţelegere a structurii şi organizării dinamice a cortexului cerebral.

Scanned with OKEN Scanner

8.5.1.2. ORGANIZAREA STRATURILOR

Prezentarea individuală a **tipurilor celulare** existente la nivelul scoarței cerebrale trebuie obligatoriu completată cu imaginea de ansamblu rezultată din aranjamentul lor în cele 6 straturi succesive, denumit și **citoarhitectonică** sau **pattern laminar** (fig. IV.8.10).

În cadrul acestor straturi, prin colorații speciale se identifică și o organizare a **fibrelor nervoase** în dispozitive radiare și dispozitive tangențiale, organizare denumită și **mieloarhitectonică**. **Dispozitivele radiare**, cu orientare perpendiculară pe suprafața scoarței cerebrale, sunt realizate de fibrele nervoase mielinizate, aferente (de origine talamică sau corticală) și eferente (axonii celulelor piramidale și nepiramidale, din straturile profunde). **Dispozitivele tangențiale**, cu orientare paralelă cu suprafața scoarței cerebrale, sunt reprezentate de fibrele nervoase amielinizate, cu origine corticală sau talamică.

Stratul molecular (I), localizat sub pia mater, prezintă o populație celulară redusă, constituită din corpuri neuronale nepiramidale, nespinoase, cu dispoziție orizontală și celule gliale. El este format, în principal, din terminații nervoase (fibre) cu origine în straturile subjacente (profunde), orientate paralel cu suprafața emisferelor. La acest nivel ajung axonii celulelor Martinotti, se ramifică dendritele apicale ale tuturor celulelor piramidale și se termină fibre aferente nespecifice, provenite de la nivelul talamusului. Bogăția fibrelor conferă, în colorații speciale pentru evidențierea mielinei, aspectul de bandă orizontală îngustă (plexul tangențial Exner).

Stratul granular extern (II) prezintă o populație celulară importantă, constituită din corpuri neuronale mici, piramidale și nepiramidale, alături de celule gliale. Celulele nepiramidale stelate nespinoase (celule granulare) sunt predominante, dendritele ajungând în stratul molecular, iar prelungirile axonale sinapsând în stratul piramidal intern și în stratul multiform. Asociat, există aici și subtipul celular "în coșuleț". Fibrele nervoase traversează acest strat, având o dispoziție verticală.

Stratul piramidal extern (III) este, de asemenea, bogat celularizat, conținând corpuri neuronale piramidale, alături de corpuri neuronale mici, nepiramidale și de celule gliale. Celulele piramidale cresc în dimensiuni de la suprafață spre profunzime, fapt ce permite subdivizarea stratului în trei zone: IIIa (superficial), IIIb (mijlociu) și IIIc (profund). Prelungirile dendritice ale celulelor piramidale au traiect ascendent spre stratul molecular, iar prelungirile axonale au traiect descendent, fie sinapsând în stratul piramidal intern și în stratul multiform, fie pătrunzând în substanța albă. În afară de dispoziția verticală a acestor fibre, se observă și fibre cu dispoziție orizontală (prelungirile axonale aferente cortico-corticale), formând stria Kaes-Bechterev.

Stratul granular intern (IV), foarte subțire, este caracterizat prin cea mai mare densitate celulară, aici existând corpuri neuronale mici, nepiramidale, stelate și în special spinoase, strâns împachetate, alături de rare corpuri neuronale piramidale și celule gliale. Fibrele nervoase, reprezentate în principal de ramificațiile terminale ale aferențelor talamice specifice, au o dispoziție orizontală, formând banda externă Baillarger.

Stratul piramidal intern (V) este caracterizat prin cea mai scăzută densitate celulară. Este format din corpuri neuronale piramidale, de dimensiuni medii dar mai ales mari (celule Betz), puține corpuri neuronale nepiramidale, dispersate, și celule gliale. Prelungirile dendritice ale acestor neuroni au traiect ascendent către straturile suprajacente, iar prelungirile axonale, cu traiect descendent, pătrund în substanța albă. Fibrele nervoase sunt aranjate atât vertical (traversând stratul), cât și orizontal (aferențele comisurale și de asociație, formând banda internă Baillarger).

Stratul multiform (fuziform) (VI) este format din corpuri neuronale cu forme extrem de variate, piramidale și nepiramidale (celule fuziforme), și celule gliale. Frecvent, nu este posibilă trasarea unei limite de demarcație între zona sa profundă și substanța albă subjacentă.

La nivelul **neocortexului**, în funcție de teritoriul de localizare, se deosebesc **5 tipuri diferite** de organizare citoarhitectonică. Două dintre ele sunt caracterizate prin lipsa totală sau prezența redusă a unora dintre straturi; considerate variante heterotipice, se clasifică în **tipul agranular** și **tipul granular**. Conform literaturii de specialitate, aceste două tipuri constituie extremele unei organizări gradate, în cadrul cărora celulele piramidale și, respectiv, nepiramidale sunt maxim,

Scanned with OKEN Scanner

respectiv minim reprezentate. Celelalte trei tipuri, forme intermediare ale organizării gradate, conţin toate cele 6 straturi descrise anterior, cu o predominanţă a unora asupra altora; considerate variante homotipice, se clasifică în **tipul frontal** (premotor), **parietal** (postcentral) şi **polar** (vizuopsihic).

Tipul agranular are straturile granular extern şi intern de dimensiuni foarte mici sau complet absente, iar straturile piramidale sunt maxim dezvoltate. Aici apare cea mai mare densitate de celule piramidale mari (neuroni tip Betz) printre care există, diseminate, şi celule nepiramidale. Fibrele sunt reprezentate de prelungiri axonale mari, eferente, ale celulelor piramidale, alături de o largă varietate de alte prelungiri axonale, aferente şi eferente. Constituie girusul precentral (aria 4), alături de ariile 6, 8 şi 44.

Tipul granular are straturile piramidal extern şi intern slab dezvoltate sau complet absente. Celulele nepiramidale sunt extrem de numeroase (straturi granulare evidente), existând şi un număr redus de celule piramidale, dispersate. Fibrele sunt reprezentate de prelungiri axonale predominant aferente, puţine eferente, ale celulelor piramidale. Este specific pentru girusul postcentral (aria somatosenzitivă), aria striată (vizuală), girusul temporal superior (aria acustică) şi o mică parte din girusul parahipocampului.

Tipul frontal conţine straturile granular extern şi intern mai puţin proeminente, comparativ cu straturile piramidal extern şi intern. Celulele piramidale au dimensiuni mici şi medii. Este prezent la nivel frontal, în aria premotorie.

Tipul parietal are straturile granular extern şi intern mai largi, cu o populaţie celulară nepiramidală bogat reprezentată, straturile piramidal extern şi intern fiind mai restrânse, iar celulele piramidale având dimensiuni mai mici faţă de cele din tipul frontal. Este caracteristic pentru lobii parietal şi temporal.

Tipul polar constituie zona cea mai subţire a cortexului cerebral, conţinând toate cele 6 straturi celulare, primele 5 de dimensiuni mai reduse. Acest fapt este evident în special pentru stratul piramidal extern, în care există şi mult mai puţine celule nepiramidale, asociate celulelor piramidale. În schimb, stratul multiform, specific pentru polii occipital şi frontal, este foarte bine reprezentat (cea mai bună organizare, din toate cele 5 tipuri).

8.5.2. SUBSTANŢA ALBĂ

Substanţa albă este formată din **prelungiri axonale mielinizate**, în asociaţie cu **celule gliale**.

Prelungirile axonale au orientări şi funcţii diferite, în raport de care sunt denumite: **fibre de asociaţie** (conectează arii la nivelul aceleiaşi emisfere), **fibre comisurale** (stabilesc legături între cele două emisfere), **fibre de proiecţie** (stabilesc legături cu centrii inferiori, cele aferente aducând excitaţii la scoarţa cerebrală, iar cele eferente conducând impulsuri extracortical).

În raport cu localizarea şi funcţiile îndeplinite, fibrele realizează **fascicule** denumite **tracturi nervoase**; acestea, însă, nu pot fi identificate prin procedurile histologice curente, necesitând tehnici speciale, care implică inclusiv lezarea corpurilor celulare corespunzătoare.

8.5.3. GANGLIONII BAZALI

Anatomic, **ganglionii bazali** sunt reprezentaţi de **nucleul caudat** şi **nucleul lenticular**, acesta din urmă fiind format din **putamen** (lateral) şi **globus pallidus** (medial).

Plecând de la caracteristicile celulare, se diferenţiază însă două sisteme diferite: **complexul putamino-caudat** (denumit şi **striatum** sau **neostriatum**) şi **globus pallidus** (denumit şi **pallidum** sau **paleostriatum**). Fiecare din cele două sisteme, cu dispoziţie somatotopică distinctă, ţine sub control o parte din corp bine definită.

Histologic, striatum conţine predominant celule neuronale mici, multipolare (de tip Golgi II), organizate strâns într-un grup în mijlocul căruia se găsesc câteva celule neuronale mari (celule Hunt), înconjurate de celule nevroglice satelite. Fiind două tipuri celulare, aspectul este considerat allomorf. Raportul între celulele Hunt şi neuronii mici este 1 la 20.

Neuronii mici au corpul celular de formă rotundă, triunghiulară sau poligonală, nucleu mic, iar citoplasma, intens colorată, are aspect pulverulent; neurofibrilele sunt mai puţin evidente. Prelungirile dendritice sunt puţin ramificate, formând un arbore dendritic cu o secţiune de 200 μm. Cele mai multe dintre ele (75%) prezintă spini dendritici, restul fiind lipsite de spini. Prelungirile axonale sunt scurte. În neuronii mici

Scanned with OKEN Scanner

cu spini dendritici a fost identificat GABA, alături de enkefalină sau substanţa P; neuronii care conţin enkefalină exprimă receptori D2 pentru dopamină, iar cei care conţin substanţa P – receptori D1. Sunt consideraţi populaţia celulară principală şi sursa (probabil) exclusivă de eferenţe (spre globus pallidum şi substanţa neagră). Neuronii mici fără spini dendritici conţin acetilcolin-esterază, acetilcolin-transferază, somatostatină şi polipeptid pancreatic.

Neuronii mari au formă poligonală, nucleu mare, ovalar, citoplasmă cromofilă, cu aspect granular (corpii Nissl fiind mari, neregulaţi şi dispuşi la periferie) şi neurofibrile nete. Pigmentul lipocrom apare la adult şi se acumulează în cantităţi mari odată cu înaintarea în vârstă. Aceşti neuroni prezintă numeroase prelungiri dendritice, realizând un arbore dendritic extensiv, sferic sau ovoid, cu o secţiune de 600 µm. Există două tipuri de neuroni mari: cu dendrite spinoase şi, respectiv, nespinoase. Primul tip conţine, ca mediatori, acetilcolină şi acetilcolin-transferază. Prelungirile axonale sunt dificil de urmărit, deoarece se recurbează aproape de conul de emergenţă.

Neurotransmiţătorii intrinseci sau proveniţi prin fibrele aferente nu au o distribuţie uniformă. De exemplu, acetilcolina, dopamina şi substanţa P sunt distribuite intens rostral, pe când serotonina şi decarboxilaza acidului glutamic au o concentraţie crescută caudal. Prezenţa acestor neurotransmiţători determină apariţia unui aspect fin granular, striatum fiind descris, în literatura de specialitate, ca un mozaic de mici insuliţe sau plăci cu diametrul de 0,5-1,5 mm, denumite striozomi, într-o matrice organizată în plăci cu dimensiuni similare. Striozomii conţin substanţa P şi enkefalină, iar insulele de matrice – acetilcolină şi somatostatină. De asemenea, striozomii prezintă şi situsuri de tip receptor pentru neurotransmiţători (receptori opiozi, receptori muscarinici). Alternanţa striozomi – matrice este mai evidentă în nucleul caudat decât în putamen, unde predomină matricea, fapt considerat, în termeni evoluţionari, o dovadă a dezvoltării mai recente.

Celulele nevroglice sunt reprezentate în special de astrocite protoplasmatice, oligodendrocite şi microglii, astrocitele fibroase fiind reduse numeric.

Componenta fibrilară (aferenţe şi eferenţe striatale) are particularităţi în nucleul caudat şi în putamen. Nucleul caudat este străbătut din interior spre exterior de fascicule de fibre, al căror volum creşte de pe faţa ventriculară spre cea capsulară, pe care o traversează. Unele fibrele ajung pe faţa dorsală a putamenului intrând în lama medulară externă care separă putamenul de globus pallidus. Alte fibre ajung pe faţa dorsală a pallidum, de unde intră în lama medulară internă care îl segmentează, sau pătrund în pallidum, asociindu-se fibrelor radiare ale acestuia. În putamen, fasciculele de fibre (analoge celor din nucleul caudat) sunt dispuse din exterior spre interior, lăsând între ele spaţii libere. Ele reprezintă fie fibre corticale în trecere, fie fibre proprii. Ca traiect, se orientează spre pallidum, unde intră în alcătuirea lamelor medulare sau se asociază cu fibrele radiate din structura acestuia.

Pallidum are o structură mai omogenă, fiind format dintr-un singur tip celular – aspect considerat izomorf. Densitatea celulară este mult mai mică (a douăzecea parte) faţă de striatum.

Celulele neuronale, clare, prezintă caracteristici comune cu celulele din pars reticulata a substanţei negre, sau cu celulele motorii piramidale. Ele au dimensiuni mari (mai mari în segmentul medial, comparativ cu cel lateral), formă triunghiulară, fuziformă, poligonală sau rotundă şi sunt înconjurate de puţine celule nevroglice satelite. Citoplasma conţine şi aici pigment lipocrom, din ce în ce mai abundent cu vârsta.

Prelungirile dendritice sunt foarte voluminoase şi ramificate, formând câmpuri dendritice discoide cu diametrul mai mare de 500 µm şi fiind astfel uşor de urmărit. Ele sinapsează "en passant" cu terminaţii nervoase axonale (aferenţe) provenite din striatum.

Prelungirile axonale au un traiect neregulat şi, implicit, dificil de urmărit. Aici, neurotransmiţătorii sunt reprezentaţi de GABA şi acetilcolină, alături de enkefalină (lateral) sau substanţa P (lateral). Există, de asemenea, şi neuroni de asociaţie. Spre deosebire de striatum, aici predomină astrocitele de tip fibros.

Componenta fibrilară formează două lame: lama medulară externă, care separă putamen de pallidum, şi lama medulară internă, care separă cele două segmente ale acestuia din urmă, medial şi lateral. Fibrele din lame se organizează, formând ansa lenticulară.

Scanned with OKEN Scanner

În plus, în pallidum există fibre radiate şi fibre cu direcţii diferite, care conferă un aspect dens, reticulat, în interiorul structurii nucleare.

8.6. ÎNVELIŞURILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Componentele sistemului nervos central se găsesc în interiorul unor spaţii formate din structuri osoase (cutia craniană, canalul vertebral). Între structurile osoase şi componentele sistemului nervos central se interpun **învelişuri conjunctive** (de origine mezenchimatoasă), care conduc vasele sanguine spre ţesutul nervos şi realizează protecţie mecanică. Aceste învelişuri sunt reprezentate, de la exterior spre interior, de **dura mater** (**meningele dur** sau **pahimeningele**), **arahnoida** şi **pia mater**; arahnoida şi pia mater constituie **meningele moale** sau **leptomeningele** (fig. IV.8.13).

8.6.1. DURA MATER

Dura mater este formată dintr-un ţesut conjunctiv dens, bogat în colagen, care conferă macroscopic o culoare alb-sidefie. Organizarea microscopică a durei mater este diferită la nivelul cutiei craniene faţă de canalul vertebral.

La nivelul **cutiei craniene**, dura mater este aderentă pe faţa internă a oaselor (pe periostul acestora), în special la nivelul suturilor şi a bazei craniului.

Ea se formează pe seama a două foiţe mezenchimatoase care ulterior vor fuziona, fără a mai permite individualizarea lor microscopică. Fosta foiţă externă aderă la suprafaţa oaselor craniene, are structură şi funcţie de periost şi este bine vascularizată. Este numită şi **dura periostală**. Microscopic, conţine celule osteoprogene şi fibroblaste, iar colagenul este abundent, organizat sub formă de mănunchiuri, paralele cu suprafaţa internă a oaselor craniene; printre fibrele de colagen apar şi câteva fibre elastice.

Ataşamentul fasciculelor de fibre de colagen la os se realizează în cea mai mare măsură într-o manieră laxă; la nivelul suturilor şi la baza craniului, ataşarea este însă fermă. Fosta foiţă internă este numită şi **dura meningeală**. Microscopic, prezintă mai puţine fibre de colagen, organizate în straturi subţiri şi este mai bogată în fibroblaste care emit prelungiri citoplasmatice; în grosimea ei există capilare, rare melanocite, terminaţii nervoase libere şi încapsulate (corpusculi Vater-Pacini).

Pe faţa internă a durei mater constituite apar numeroase **fibroblaste** aplatizate, cu fenotip epitelial, exprimat prin prelungiri citoplasmatice elongate, joncţionate prin desmozomi şi joncţiuni distanţate. Acest strat celular a mai fost denumit şi **strat al celulelor bordante** sau **strat de celule meningoteliale**. Între aceste celule există puţin material extracelular amorf format din proteoglicani, fără fibre de colagen, care se extinde înspre dura meningeală.

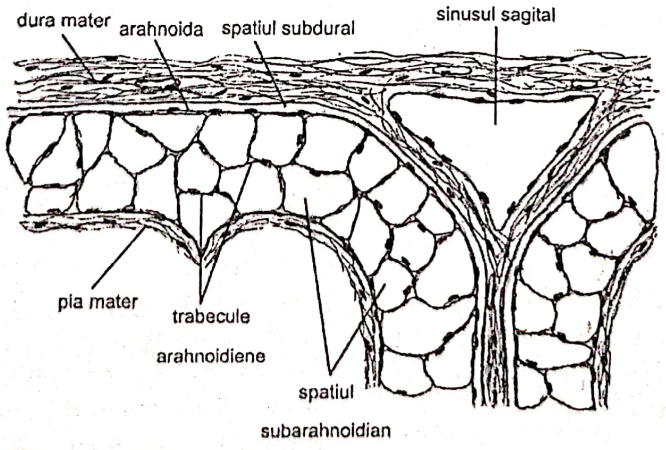


Fig. IV.8.13. Meninge – organizare generală – schemă după (Dadoune, 1990)

Scanned with OKEN Scanner

În anumite teritorii, foiţa internă a durei se extinde şi pătrunde înspre interior, realizând cloazonări (segmentări, partiţii sau plici fibroase): coasa creierului (între cele două emisfere ale creierului, în plan sagital), cortul cerebelului (între lobii occipitali ai creierului şi plafonul cerebelului, în plan orizontal), coasa mică a cerebelúlui (între cele două emisfere cerebeloase), diafragma şeii turceşti (plafonul fosei pituitare).

Aceste prelungiri ale durei au rolul de a ancora şi susţine segmentele delimitate în cutia craniană. Concomitent, arahnoida urmează acelaşi traseu, penetrând în profunzimea creierului.

Sinusurile venoase ale durei mater, localizate între foiţa externă şi foiţa internă a durei mater, reprezintă spaţii reale, tapetate cu endoteliu, care funcţionează ca vene cu morfologie particulară: ele primesc, prin venele cerebrale principale, sângele provenit de la creier, orientându-l către venele jugulare interne.

Foiţa internă a durei mater craniene se continuă, la nivelul foramenului magnum, cu **dura mater spinală**. În canalul vertebral, între foramen magnum şi vertebra S2, dura mater formează o teacă conjunctivă individualizată, separată de periostul vertebrelor, ceea ce generează existenţa unui spaţiu epidural real ce conţine plexuri venoase, ţesut adipos şi ţesut conjunctiv lax. Continuitatea durei este întreruptă de orificiile nervilor spinali. Microscopic, prezintă central fibre de colagen organizate în mănunchiuri longitudinale şi câteva fibre elastice, iar ambele feţe, internă şi externă, sunt tapetate de fibroblaste aplatizate, asemănătoare unor celule pavimentoase.

8.6.2. ARAHNOIDA

Arahnoida este un ţesut conjunctiv lax, cu o organizare particulară în **două zone** distincte: **externă** şi **internă**.

Zona externă, subţire, are aspectul unei membrane şi este constituită dintr-un strat de celule aplatizate, joncţionate între ele, cu puţin material extracelular – **stratul celulelor bordante arahnoidiene** (denumit de unii şi stratul barierei arahnoidiene).

Acest strat se află în raport direct cu faţa internă a durei mater, fără a se realiza în condiţii fiziologice un spaţiu real.

Observaţie
Acest spaţiu virtual este denumit, în literatura medicală, **spaţiu subdural**. Deşi se utilizează încă termenul de hematom subdural, observaţii microscopice amănunţite au demonstrat că, în realitate, acumularea sângelui se face între celulele bordante durale.

Zona internă, de asemenea subţire, este formată din **fibroblaste** specializate, numite şi **celule trabeculare arahnoidiene**, cu dispoziţie laxă, alături de câteva fibre de colagen. Aceste elemente realizează trabeculele arahnoidiene, care se desprind de la acest nivel, delimitează spaţii reale multiple şi se orientează spre pia mater, cu care sunt în continuitate morfologică.

Fibroblastele trabeculare arahnoidiene sunt orientate în axul lung al trabeculelor şi prezintă prelungiri citoplasmatice care stabilesc joncţiuni desmozomale şi distanţate cu celulele trabeculare vecine, precum şi cu celulele bordante arahnoidiene. Se formează astfel un larg spaţiu real, labirintic – **spaţiul subarahnoidian**. Acest spaţiu este mai adânc la nivelul aşa-numitelor cisterne (de exemplu, cisterna magna, între cerebel şi bulb). Inegalitatea rezultă din faptul că pia mater este aplicată pe suprafaţa creierului, urmându-i toate neregularităţile, în timp ce faţa superioară a arahnoidei rămâne în contact cu dura mater. Spaţiul subarahnoidian conţine **lichid cefalo-rahidian** (prezentat în secţiunea 8.6.4), care provine în cea mai mare parte din ventriculul IV, pe calea găurilor Magendie şi Luschka.

De asemenea, printre trabecule se pot observa arteriole, care însă nu emit capilare. Spaţiul subarahnoidian se continuă şi la nivelul canalului vertebral, **arahnoida medulară** dublând dura mater până în zona vertebrei sacrate S2. Arahnoida este străbătută de vase provenite din dura mater, în traiectul lor spre pia mater; este însă considerată avasculară, deoarece aceste vase sunt complet izolate de ţesutul propriu arahnoidian şi de spaţiul subarahnoidian printr-un manşon de fibroblaste arahnoidiene modificate. La nivelul sinusurilor venoase mari (de exemplu sinusul sagital), prelungiri ale arahnoidei străbat grosimea durei mater, făcând ca endoteliul sinusurilor să fie

Scanned with OKEN Scanner

împins, pe o mică distanţă, în interiorul lumenului. Aceste proeminenţe, cu ax conjunctiv central acoperit de endoteliu, formează **vilii arahnoidieni**, în care se realizează un contact direct între lichidul cefalo-rahidian (prezent în arahnoida ce perforează dura mater) şi endoteliul care căptuşeşte sinusurile. Vilii arahnoidieni reprezintă structurile de resorbţie a lichidului cefalo-rahidian, din spaţiul sub-arahnoidian în sistemul venos (vezi secţiunea 8.6.4).

Odată cu evoluţia vârstei, vilii arahnoidieni îşi măresc dimensiunile sau se pot mineraliza, devenind vizibili cu ochiul liber, sub forma unor granulaţii.

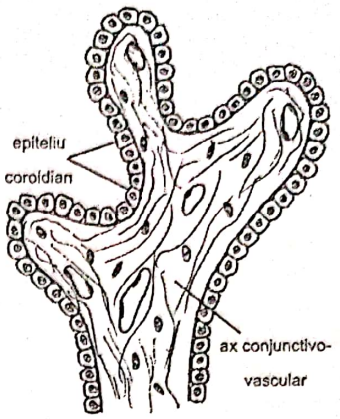


Fig. IV.8.14. Plex coroid – schemă în MO

8.6.3. PIA MATER

Prin origine comună (mezenchimul care înconjoară creierul în dezvoltare) şi organizare, arahnoida şi **pia mater** nu pot fi desprinse una de cealaltă, motiv pentru care se utilizează şi termenul de pia-arahnoidă (leptomeningele, unde arahnoida este foiţa parietală iar pia, foiţa viscerală).

Pia mater este formată dintr-un strat de **celule fibroblastice** modificate, aplatizate, cu numeroase prelungiri ce se interdigitează şi se joncţionează între ele. Denumite şi **celule piale**, ele sunt comparabile cu fibroblastele trabeculare arahnoidiene. Stratul este comparat cu un epiteliu pavimentos simplu, care urmăreşte toate neregularităţile suprafeţei cerebrale.

Pe suprafaţa piei mater se formează numeroase capilare, care vor pătrunde în ţesutul nervos, unde vor deveni capilare specifice acestuia. Iniţial învelite pe o scurtă distanţă de către celule piale, la care se adaugă macrofage, limfocite, plasmocite, capilarele vor fi tapetate la nivelul substanţei cerebrale de picioruşele astrocitare.

Pia mater este separată de suprafaţa cerebrală printr-o condensare de fibre elastice şi fibre de colagen fine. Faţa internă a piei mater vine în raport cu o membrană bazală fină, tapetată de prelungirile aplatizate ale astrocitelor, joncţionate între ele.

8.6.4. PLEXURILE COROIDE ŞI LICHIDUL CEFALO-RAHIDIAN

Plexurile coroide, localizate la nivelul ventriculilor cerebrali (laterali, al treilea şi al patrulea), sunt constituite din **axe conjunctivo-vasculare** tapetate la exterior de **celule ependimare** modificate, denumite şi **epiteliu coroidian** (fig. IV.8.14).

Axele conjunctivo-vasculare conţin o multitudine de capilare fenestrate cu origine în pia mater şi de jur împrejurul cărora există celule piale; din acest motiv, ele sunt considerate extensii ale piei mater. **Celulele ependimare** sunt cubice, cu nucleu rotund central şi margine în perie la polul apical. Între cele două componente (ependim, ţesut conjunctiv) se structurează o membrană bazală. Ansamblul acestor axe realizează pliuri şi cute care proemină în lumenul ventriculilor, rezultând o suprafaţă totală de peste 200 cm².

Sub influenţa inductivă a piei mater, celulele ependimare suferă modificări fenotipice. Astfel, în microscopie electronică, se observă că polul apical dezvoltă microvilozităţi numeroase, dilatate la capătul liber, acoperite de un glicocalix bogat în acid sialic, lactozamină şi galactoză (corespunzătoare marginii în perie din microscopia optică). Citoplasma conţine numeroase mitocondrii, RER şi aparat Golgi, filamente de tip gliofibrilar şi vimentină. Plasmalema formează numeroase invaginaţii la nivelul domeniului latero-bazal, cu rol în creşterea suprafeţei celulare. Joncţiunile intercelulare strânse sunt bine reprezentate.

Plexurile coroide reprezintă sediul producerii **lichidului cefalo-rahidian**, prin transportul şi secreţia materialelor provenite din capilarele existente în axele conjunctivo-vasculare, într-un ritm de 15-35 ml/oră. Cantitatea totală de lichid cefalo-rahidian este schimbată de 4-5 ori pe zi.

Scanned with OKEN Scanner

Lichidul cefalo-rahidian umple cavităţile ventriculilor cerebrali şi canalul ependimar.

> **Observaţie**
> Plexurile coroide sunt considerate responsabile de producerea lichidului cefalo-rahidian. În realitate însă, conform datelor existente în literatura de specialitate, la acest nivel nu se produce întreaga cantitate, ci doar cea mai mare parte a acestuia. Astfel, secreţia de lichid cefalo-rahidian este demonstrată şi la nivelul **altor zone** ale substanţei cerebrale, de unde, prin difuziune, el este transportat de-a lungul spaţiilor extracelulare la epiteliul coroidian şi, consecutiv, ajunge în ventriculi.

Lichidul cefalo-rahidian este un lichid incolor, clar, comparabil cu alte lichide tisulare (limfă, lichid interstiţial) şi cu mediul apos al ochiului; este izoton, densitatea fiind cuprinsă între 1,004-1,007.

El se formează ca un produs de secreţie activă a **plexurilor coroide**, şi nu este un simplu ultrafiltrat al plasmei (fapt reflectat prin compoziţia diferită).

Un rol important revine joncţiunilor strânse existente între celulele coroidiene, care realizează o barieră sânge-lichid cefalo-rahidian şi blochează orice acces al moleculelor prezente în ţesutul conjunctiv al plexurilor în spaţiul ventricular. Astfel, singura cale de transport este cea transcelulară.

Domeniul latero-bazal al celulelor ependimare posedă numeroase pompe ionice care realizează schimburi între ionii de hidrogen şi sodiu, acesta din urmă fiind pompat în afara celulei la polul apical.

Tot prin polul apical, sunt transportaţi din citoplasmă spre exterior ioni de clor şi anionul acidului formic ($HCOO^-$), care neutralizează excesul de sodiu; aceste migrări antrenează difuziunea apei, care reprezintă aproximativ 90% din lichidul cefalo-rahidian.

Pe lângă apă şi săruri minerale (ioni de sodiu, potasiu şi clor), lichidul cefalo-rahidian conţine mici cantităţi de glucoză, proteine, vitamine, câteva celule descuamate şi limfocite (2-5/ml). Glucoza şi aminoacizii sunt eliminaţi prin difuziune facilitată, vitaminele (B, C) suferă un transport activ; mici cantităţi de proteine sunt, de asemenea, prezente, ca produşi de secreţie.

Experimente cu coloranţi vitali au demonstrat posibilitatea de traversare a epiteliului coroid în ambele sensuri.

Lichidul cefalo-rahidian produs în ventriculii laterali se scurge în ventriculul III şi apoi în ventriculul IV, prin apeductul Silvius; cantitatea creşte la nivelul ventriculilor III şi IV, prin intervenţia plexurilor coroide aferente. Lichidul cefalo-rahidian ventricular comunică liber cu spaţiul subarahnoidian (vezi secţiunea 8.6.2), unde ajunge prin găurile Luschka şi Magendie, situate în plafonul ventriculului IV. Pe lângă acest traiect, mici cantităţi de lichid difuzează de-a lungul spaţiilor extracelulare şi a ependimului, înspre spaţiul subarahnoidian.

Aşa cum am menţionat anterior, din spaţiul subarahnoidian lichidul cefalo-rahidian este absorbit la nivelul vililor arahnoidieni, prin intermediul cărora ajunge, ulterior, în sinusurile durei mater.

La nivelul vililor arahnoidieni, lichidul cefalo-rahidian este separat de sângele sinusurilor numai prin intermediul mezoteliului arahnoidian. Datorită presiunii coloid-osmotice ridicate a lichidului cefalo-rahidian şi a presiunii hidrostatice scăzute din sângele sinusurilor venoase se realizează o difuziune transendotelială.

Există şi opinii care sugerează şi intervenţia unui sistem de transport activ, printr-un fenomen asemănător transcitozei. Se realizează astfel un echilibru între producere şi resorbţie, menţinându-se o presiune constantă.

Lichidul cefalo-rahidian joacă un rol important în metabolismul sistemului nervos central, realizând un mediu fluid intercelular şi contribuind la homeostazia acestuia; produşii de metabolism difuzează în lichidul cefalo-rahidian, la nivelul spaţiului subarahnoidian. Prin prezenţa sa în spaţiul subarahnoidian, are şi un rol protector, acţionând ca o pătură de amortizare faţă de forţe mecanice exogene.

Obstrucţii pe calea scurgerii lichidului cefalo-rahidian sau deficienţe în capacitatea de resorbţie a vililor arahnoidieni determină creşterea presiunii acestuia, cu efecte negative asupra sistemului nervos central (hidrocefalie).

Scanned with OKEN Scanner

8.7. VASCULARIZAŢIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL. BARIERA HEMATO-ENCEFALICĂ

Irigarea creierului este asigurată de **cercul arterial** anastomotic de la bază. Arteriolele provenite din acesta vor pătrunde şi se vor ramifica în spaţiul subarahnoidian, de unde vor emite traiecte intracerebrale. Odată pătrunse, arteriolele sunt înconjurate pe o scurtă distanţă de pia mater, determinând existenţa unui spaţiu perivascular îngust – spaţiul Virchow-Robin. La om, acest spaţiu este izolat de spaţiul subarahnoidian printr-o reflectare a piei mater pe peretele vascular.

Capilarele existente la nivelul sistemului nervos central sunt responsabile, prin particularităţile lor structurale, de realizarea **barierei hemato-encefalice** (între sânge şi sistemul nervos central). Această barieră, dezvoltată precoce în ontogeneză, obstrucţionează accesul spre ţesutul nervos al anumitor substanţe transportate în sânge.

Capilarele sunt considerate capilare de tip continuu modificate, fără pori. Celulele endoteliale realizează un transport limitat numai la elementele esenţiale pentru funcţionalitatea neuronilor. Ele prezintă, în microscopia electronică, multiple joncţiuni ocludente strânse (care încetinesc sau blochează difuziunea sau transportul diferitelor substanţe); s-au observat, de asemenea, un număr redus de vezicule de endocitoză şi numeroase mitocondrii. Joncţiunile ocludente de la acest nivel sugerează modalitatea de conexiune dintre celulele epiteliilor de tapetare, fiind mult mai aderente comparativ cu cele existente între celulele endoteliale obişnuite.

Endoteliul este situat pe o membrană bazală continuă, bine definită, pe faţa externă a căreia se găsesc picioruşele astrocitare, de asemenea joncţionate între ele, realizând un manşon astrocitar (numit şi glia limitantă perivasculară). În literatura de specialitate se consideră că aceste prelungiri astrocitare au rol de inducere şi menţinere a diferenţierii acestui tip de capilare, existând o interacţiune astrocito-endotelială. Mai mult, pe baze experimentale se poate susţine prezenţa unor factori solubili produşi de astrocite, factori implicaţi direct în creşterea nivelului de proteine joncţionale şi, consecutiv, în creşterea fermităţii barierei.

În plus, **astrocitele** intervin în direcţionarea substanţelor metabolice sanguine către neuroni şi în menţinerea homeostaziei sistemului nervos central, eliminând excesul de ioni de potasiu, de neurotransmiţători şi reglând transportul apei (prin intermediul canalelor de apă de tip aquaporină 4, localizate la nivelul picioruşelor terminale).

Bariera hemato-encefalică a fost dovedită în mod experimental prin injectare de coloranţi vitali. În alte ţesuturi, la câteva minute după injectare, colorantul difuzează la distanţă, ceea ce nu se remarcă în sistemul nervos central. Acest fapt dovedeşte că în procesul de difuziune din capilare către ţesutul nervos există o evidentă selectivitate, care împiedică traversarea unor molecule mai mari, inclusiv a coloranţilor vitali. Procesul a fost demonstrat şi în sens invers, prin injectarea în substanţa cerebrală de macromolecule, care nu ajung însă în circulaţie.

Bariera hemato-encefalică poate fi penetrată de substanţele necesare menţinerii funcţiei neuronale: oxigen, bioxid de carbon, apă, precum şi unele molecule mici, solubile în lipide. Pentru substanţe ca glucoza (necesară pentru suportul energetic), unii aminoacizi, anumite vitamine şi nucleozide, transportul se face prin **difuziune facilitată**, existând proteine cărăuş specifice. Pentru alte substanţe (de exemplu, hormoni) s-au pus în evidenţă receptori specifici, care asigură **endocitoză mediată**. (În consecinţă, absenţa de receptori specifici poate explica imposibilitatea traversării barierei de către macromolecule.) Transportul ionilor este de **tip activ**, prin canale specifice, ATP-aza sodiu-potasiu dependentă fiind localizată exclusiv în domeniul apical, iar energia necesară fiind asigurată de suportul celular mitocondrial.

Concluzionând, rolul barierei hemato-encefalice este de **protecţie**, împiedicând, printr-o înaltă selectivitate şi prin prezenţa pe suprafaţa celulelor endoteliale a unor proteine specializate, trecerea anumitor molecule prezente în circulaţie, care ar putea interfera cu funcţionalitatea neuronilor. Din punct de vedere practic însă, prezenţa barierei este dezavantajoasă prin impermeabilitatea sa faţă de unii agenţi terapeutici (antibiotice, dopamină).

Scanned with OKEN Scanner

Observaţie
Dezvoltarea industriei de medicamente a permis **sinteza** de produse care conţin, alături de substanţa activă, anticorpi anti-receptori de transferină; prin cuplarea cu receptorii pentru transferină prezenţi pe celulele endoteliale, aceste medicamente pot traversa bariera şi penetra în sistemul nervos central. În clinica medicală, se practică şi administrarea în perfuzie de manitol în soluţie hipertonă, care declanşează o slăbire de scurtă durată a joncţiunilor intercelulare, fapt ce permite difuzarea unor medicamente.

Patologia sistemului nervos central (vasculară, infecţioasă, tumorală) afectează integritatea barierei hemato-encefalice. Acest proces este cauzat, în principal, de lezarea astrocitelor, fapt ce conduce la deteriorarea joncţiunilor dintre ele şi, consecutiv, la deteriorarea joncţiunilor interendoteliale.

Deşi esenţială pentru menţinerea integrităţii morfologice şi funcţionale a sistemului nervos central, bariera hemato-encefalică este, totuşi, absentă în câteva localizări cu proprietăţi neurosecretoare (substanţa neagră, locus ceruleus, neurohipofiză), în care este necesară o comunicare liberă între conţinutul vascular şi ţesutul nervos.

9. SISTEMUL NERVOS SOMATIC ŞI AUTONOM

Din punct de vedere **funcţional**, sistemul nervos este împărţit în **două subdiviziuni: sistemul nervos somatic şi sistemul nervos autonom.**

9.1. SISTEMUL NERVOS SOMATIC

Sistemul nervos somatic are **două componente**, una **centrală** şi una **periferică.**

Componenta centrală este reprezentată de **nucleii motori** ai nervilor cranieni, situaţi în trunchiul cerebral şi de **nucleii motori** situaţi în coarnele anterioare ale substanţei cenuşii a măduvei spinării. Axonii neuronilor de la acest nivel constituie **componenta periferică**, intră în alcătuirea **nervilor cranieni** şi, respectiv, **nervilor spinali** şi se distribuie musculaturii scheletice. Dintr-un alt punct de vedere, sistemul nervos somatic cuprinde **sistemele motorii şi sistemele senzoriale.**

Sistemele senzoriale facilitează recepţionarea modificărilor din mediu, iar **sistemele motorii** mediază răspunsul organismului la aceste schimbări.

Modalitatea de reacţie este bazată pe **actul reflex**, al cărui suport morfologic este **arcul reflex.** Acesta include: **receptorul, calea aferentă, centrul nervos, calea eferentă, efectorul.**

Sistemele senzoriale sunt alcătuite din **lanţuri neuronale** prin care impulsul nervos preluat de la nivelul receptorului este transmis către centrii motori din măduva spinării sau trunchiul cerebral, închizând arcuri reflexe, sau spre etajele superioare ale sistemului nervos central (scoarţa cerebrală), unde are loc integrarea stimulului şi conştientizarea acestuia.

Sistemele motorii sunt alcătuite din **doi neuroni: neuronul motor central**, situat în ariile corticale motorii şi **neuronul motor periferic**, situat în coarnele anterioare ale măduvei spinării. Acesta din urmă reprezintă originea căii eferente medulare. Axonul său se distribuie fibrelor musculare striate, realizând o unitate funcţională de tip placă motorie.

9.2. SISTEMUL NERVOS AUTONOM

Sistemul nervos autonom asigură inervarea musculaturii netede şi a musculaturii cardiace, precum şi a unor glande exocrine şi endocrine. Aceste elemente morfologice (fibra musculară netedă, fibra musculară cardiacă, structuri din glandele exocrine şi endocrine) reprezintă unităţi funcţionale care răspund la reglarea nervoasă.

Sistemul nervos autonom funcţionează cvasi-independent, acţiunile sale fiind integrate răspunsurilor generale ale organismului. El prezintă **trei diviziuni** mari: **simpatică, parasimpatică şi enterică.**

În corpul uman, organele (structurile cu inervaţie autonomă) au o **dublă aferentare**, simpatică şi parasimpatică, ce acţionează alternant şi antagonist, menţinând un echilibru funcţional.

Scanned with OKEN Scanner

Ca şi sistemul nervos somatic, sistemul nervos autonom prezintă **două componente**: una **centrală**, formată din **nucleii** din măduva spinării şi trunchiul cerebral, şi una **periferică**, alcătuită din **ganglioni şi fibre nervoase**.

Modalitatea de reacţie este, de asemenea, bazată pe **actul reflex**, al cărui suport morfologic este **arcul reflex**, cu aceleaşi componente: **receptorul, calea aferentă, centrul nervos, calea eferentă, efectorul**. În cele ce urmează ne vom concentra atenţia asupra **căii eferente**, întrucât aceasta este diferită esenţial de calea eferentă somatică.

În organizarea căii eferente există **doi neuroni**. Primul dintre cei doi neuroni este denumit **preganglionar**, iar terminaţiile sale axonale constituie **fibrele preganglionare**. Cel de al doilea neuron este denumit **postganglionar**, terminaţiile axonale constituind **fibrele postganglionare**.

Neuronii preganglionari au corpul celular localizat în sistemul nervos central (nucleii din trunchiul cerebral şi din substanţa cenuşie a măduvei spinării), iar axonii lor sunt mielinizaţi.

Neuronii postganglionari au corpul celular localizat în afara sistemului nervos central, în ganglionii nervoşi autonomi, iar axonii lor sunt de regulă amielinizaţi.

La nivelul ganglionilor nervoşi autonomi, fibrele preganglionare sinapsează cu corpurile celulare ale neuronilor postganglionari, iar fibrele postganglionare părăsesc ganglionii, îndreptându-se spre organele efectorii. Sinapsele neuroefectoare sunt de tip ramificat, iar neurotransmiţătorul are capacitate de difuziune diferită, determinând efecte de durată mai mare sau mai mică, pe o arie de răspândire variabilă, existând diferenţe între sistemul nervos simpatic şi cel parasimpatic.

9.2.1. SISTEMUL NERVOS SIMPATIC

Sistemul nervos simpatic asigură răspunsul organismului în situaţii de acţiune intensă (descrise generic în literatura de specialitate drept condiţii de "luptă sau fugă").

Ca urmare a stimulării sistemului nervos simpatic, la nivelul sistemelor organismului au loc următoarele **procese**: creşterea frecvenţei respiratorii, bronhodilataţie, creşterea frecvenţei cardiace şi a presiunii sanguine, vasodilataţia în muşchii scheletici, dilatarea pupilei. În acelaşi timp, activitatea în teritoriul splanhnic digestiv este diminuată (se contractă sfincterele, se reduc secreţiile digestive, scade activitatea motorie parietală).

- **Neuronii preganglionari (presinaptici)**

Neuronii preganglionari (presinaptici) au origine în coarnele laterale ale măduvei spinării (nucleul intermedio-lateral), între segmentele medulare C8-L3. Corpurile celulare apar ca celule mici, fuziforme.

Componenta periferică a căii eferente a sistemul nervos simpatic include: **lanţul simpatic paravertebral** şi **plexurile autonome (colaterale)**.

Lanţul simpatic paravertebral este un lanţ simetric alcătuit din 20-25 de ganglioni nervoşi interconectaţi prin cordoane nervoase, localizaţi de fiecare parte a coloanei vertebrale, în vecinătatea articulaţiilor costo-transversale.

Plexurile autonome (colaterale) sunt formate din ganglioni colaterali, localizaţi prevertebral, de-a lungul aortei abdominale, în special în jurul trunchiului celiac şi a originii arterelor renală, mezenterică superioară şi inferioară (ganglioni celiaci, ganglioni aortico-renali, ganglioni mezenterici).

Fibrele preganglionare (terminaţiile axonale ale neuronilor preganglionari) părăsesc măduva spinării prin rădăcinile anterioare şi intră în alcătuirea trunchiului nervului spinal. Apoi ele ies din trunchiul nervului spinal, urmează calea ramurii comunicante albe şi pătrund în ganglionii lanţului paravertebral, unde se găsesc neuronii postganglionari. Fibrele preganglionare sinapsează pe corpul celular al neuronilor postganglionari multipolari. Ele pot rămâne la acelaşi nivel, sinapsa având loc în ganglionul asociat aceluiaşi segment al măduvei spinării, sau pot urca, respectiv coborî, sinapsa realizându-se într-un alt ganglion al lanţului, situat mai sus sau mai jos. O parte din fibrele preganglionare, însă, doar traversează ganglionii paravertebrali, fără să facă sinapsă cu neuronii postganglionari (vezi mai jos).

Fibrele postganglionare (terminaţiile axonale ale neuronilor postganglionari) ies din ganglion prin ramurile comunicante cenuşii, reintră în

Scanned with OKEN Scanner

trunchiul nervului spinal, de unde pot urma **trei direcţii**:

- perivascular, cu traiect de-a lungul vaselor sanguine (plexul carotidian);
- spinal, distribuindu-se ramurilor nervului spinal: anterioară, posterioară, meningeală, prin intermediul cărora ajung la vasele, glandele sudoripare, şi muşchii erectori ai firului de păr din membre şi la vasele meningeale;
- visceral, cu traiect spre viscere (nervii cardiaci).

Fibrele preganglionare care nu fac sinapsă în ganglionii lanţului paravertebral traversează ganglionii şi ajung în cavitatea abdominală, constituind nervii splanhnici. Aceste fibre preganglionare sinapsează pe corpurile celulare ale neuronilor postganglionari din ganglionii colaterali.

Fibrele postganglionare părăsesc ganglionii colaterali şi au traiect spre viscere, pe calea arterelor. Astfel, ele realizează plexurile nervoase perivasculare din jurul arterelor ce irigă viscerele abdominale şi pelvine. La nivel visceral, sinapsează pe fibre musculare netede, glande, vase, fiind astfel responsabile de inervarea sistemelor digestiv (tub digestiv şi glande anexe), urinar (rinichi, ureter, vezică urinară) şi a organelor genitale externe.

Trebuie menţionat faptul că în sistemul nervos simpatic fibrele preganglionare sunt scurte, iar cele postganglionare lungi; o fibră preganglionară face sinapsă cu mai mulţi neuroni postganglionari, ceea ce explică distribuţia largă şi efectul difuz al stimulării nervoase.

La nivelul sinapsei dintre neuronii preganglionari şi cei postganglionari neuromediatorul este acetilcolina, iar la nivelul sinapsei neuroefectoare – noradrenalina.

9.2.2. SISTEMUL NERVOS PARASIMPATIC

Sistemul nervos parasimpatic are rol în diminuarea principalelor **activităţi** realizate la nivelul sistemelor respirator şi cardio-vascular: scade frecvenţa respiratorie şi determină bronhoconstricţie, scade frecvenţa cardiacă şi, consecutiv, presiunea sanguină; concomitent, reduce fluxul sanguin în musculatura scheletică. Este responsabil de constricţia pupilară.

Prin intervenţia sa, activitatea la nivelul sistemului digestiv este intensificată. În ansamblu, sistemul nervos parasimpatic acţionează în perioadele de repaus fizic, somn (descrise generic în literatura de specialitate drept condiţii de "linişte"), asigurând echilibrul funcţional la nivel celular şi, prin aceasta, refacerea şi homeostazia organismului.

Neuronii preganglionari au origine în trunchiul cerebral şi în măduva spinării sacrată (segmentele S2-S4).

Neuronii postganglionari sunt localizaţi în ganglioni nervoşi mici, situaţi lângă (ganglioni previscerali) sau în peretele viscerelor abdominale şi pelvine (ganglioni intramurali).

- **Neuronii preganglionari din trunchiul cerebral**

În trunchiul cerebral se găsesc **cinci nuclei** parasimpatici, care conţin corpurile celulare ale **neuronilor preganglionari**:

- nucleul accesor al oculomotorului (Edinger-Westphall), componenta viscero-motorie a complexului nuclear oculo-motor, localizat în mezencefal; axonii neuronilor de la acest nivel intră în alcătuirea nervului oculomotor;
- nucleul lacrimal, localizat în punte;
- nucleul salivator superior, localizat în punte;

Axonii neuronilor din nucleul lacrimal şi salivator superior intră în alcătuirea nervului facial.

- nucleul salivator inferior, localizat în bulb, lângă partea rostrală a nucleului ambiguu; axonii neuronilor de la acest nivel intră în alcătuirea nervului gloso-faringian;
- nucleul dorsal al vagului, situat în bulb, lângă partea caudală a nucleului ambiguu; axonii neuronilor de la acest nivel intră în alcătuirea nervului vag.

Astfel, axonii neuronilor preganglionari iau calea nervilor III, VII, IX şi X şi se îndreaptă spre **ganglionii previscerali** şi **intramurali** localizaţi în regiunea capului, gâtului, toracelui şi abdomenului, după cum urmează:

- ganglionul ciliar primeşte fibre preganglionare de la nervul oculomotor;
- ganglionii pterigopalatin şi submandibular primesc fibre preganglionare de la nervul facial;

Scanned with OKEN Scanner

- ganglionul otic primeşte fibre preganglionare de la nervul gloso-faringian;
  - Fibrele preganglionare fac sinapsă pe corpurile celulare ale neuronilor postganglionari din aceşti ganglioni. Fibrele postganglionare părăsesc ganglionii, intră în alcătuirea ramurilor nervului V (oftalmic, maxilar, mandibular) şi se îndreptă spre organele efectorii (muşchiul ciliar, sfincterul pupilei, glanda lacrimală, glandele mucoasei nazale, glandele salivare).
- ganglionii plexurilor pulmonar, cardiac, celiac, aortico-renal, mezenterice primesc fibre preganglionare de la nervul vag.
  - Fibrele preganglionare fac sinapsă pe corpurile celulare ale neuronilor postganglionari din aceşti ganglioni. Fibrele postganglionare se distribuie la musculatura netedă respiratorie, musculatura cardiacă, musculatura netedă şi glandele digestive.

- **Neuronii preganglionari din măduva spinării**

În măduva spinării, **neuronii preganglionari** sunt localizaţi în segmentul medial al cornului ventral (în şi lângă nucleul intermedio-medial).

Fibrele preganglionare părăsesc măduva prin rădăcina ventrală, intrând în alcătuirea nervilor sacraţi. Ele ajung la nivelul ganglionilor terminali previscerali ai tractului digestiv inferior şi viscerelor pelvine (vezică urinară, prostată, glande vaginale şi ţesuturi erectile ale penisului şi clitorisului) şi la nivelul plexurilor intramurale Meissner şi Auerbach (componente ale sistemului nervos enteric), unde fac sinapsă pe corpurile celulare ale neuronilor postganglionari.

Fibrele postganglionare corespunzătoare conduc impulsul nervos la fibrele musculare netede şi glandele viscerelor respective.

Fibrele preganglionare sunt lungi, cele postganglionare scurte; o fibră preganglionară face sinapsă cu mai puţini neuroni postganglionari decât în cazul sistemului nervos simpatic, ceea ce face ca efectul stimulării nervoase să fie localizat.

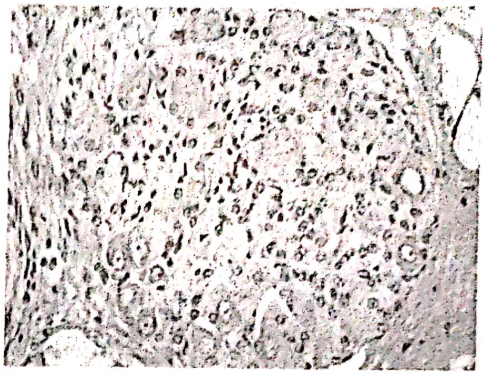


Fig. IV.9.1. Microganglion – plex mienteric Auerbach (HE, x 200)

Atât în sinapsa dintre neuronii preganglionari şi cei postganglionari, cât şi în cea neuroefectoare, neurotransmiţătorul specific este acetilcolina.

9.2.3. SISTEMUL NERVOS ENTERIC

Sistemul nervos enteric este alcătuit dintr-o reţea de **ganglioni** şi **terminaţii nervoase** (fibre postganglionare simpatice şi parasimpatice).

Această **reţea** este prezentă la nivelul tubului digestiv, pancreasului şi vezicii biliare. În tubul digestiv, sistemul nervos enteric poate fi localizat în toate cele patru tunici ale peretelui său, dar cel mai bine individualizate (şi cunoscute) sunt plexurile submucos Meissner (în submucoasă) şi mienteric Auerbach (în musculară) (fig. IV.9.1).

Activitatea sistemului nervos enteric presupune un grad de **automatism**, astfel încât ea se poate desfăşura şi independent de influenţele extrinseci parasimpatice, venite pe calea nervului vag sau a nervilor sacraţi.

Astfel, conform exemplului oferit în literatura de specialitate pentru a ilustra acest automatism intrinsec, un fragment de perete intestinal va continua să se contracte chiar după îndepărtarea aferenţelor vagale.

Pe de altă parte, în patologie, absenţa parţială sau completă a ganglionilor sistemului nervos enteric poate conduce la diferite forme de boală Hirschprung (aganglionoză), manifestată prin dilatarea şi lipsa de tonus a segmentului digestiv respectiv.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

Adlersberg L., Brătianu S., Crişan C., Gundisch M., Hagi Paraschiv A., Niculescu I.T., Râmniceanu C., Ţupa A., *Histologie*, Editura Medicală, Bucureşti, 1955.

Bach J.F., Lesavre Ph., *Immunologie*, 2-ème ed., Flammarion, Paris, 1991.

Baron R., Importance of the intermediate phases between resorption and formation in the measurement and understanding of the bone remodeling sequence, In: *Bone Histomorphometry*, Second Workshop, P. Meunier (ed.), Armour-Montagu, Paris, 179-183, 1977.

Bădescu A., Căruntu I.D., Amălinei C., Floarea-Strat A., Adomnicăi M., *Ţesuturi normale*, Editura Graphix, Iaşi, 1994.

Căruntu I.D., Cotuţiu C., *Histologie specială – ghid pentru lucrări practice*, Editura Apollonia, Iaşi, 1998.

Căruntu I.D., *Histologia sistemului stomatognat*, Editura Apollonia, Iaşi, 2001.

Cotran S.R., Kumar V., Collins T., *Pathologic Basis of Disease*, 6th ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1999.

Cotuţiu C., *Curs de histologie*, Litografia I.M.F., Iaşi, 1984.

Dadoune J.P., *Histologie*, Flammarion, Paris, 1990.

Diculescu I., Onicescu D., Râmniceanu C., *Histologie*, vol. I, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1970.

Diculescu I., Onicescu D., Râmniceanu C., *Histologie*, vol. II, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1971.

Dobrescu G., Gheorghiu T., Bârsu M., *Histologie*, Litografia I.M.F., Iaşi, 1990.

Fawcett D.W., *Bloom and Fawcett, A Textbook of Histology*, 12th ed., Chapman & Hall, New York, 1994.

Fawcett D.W., Jensh R.P., *Bloom & Fawcett's Concise Histology*, 2nd ed., Arnold, London, 2002.

Gartner L.P., Hiatt J.L., *Color Textbook of Histology*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1997.

Goldstein M.B., Rivenzon A., *Histologie practică*, Editura Medicală, Bucureşti, 1958.

Scanned with OKEN Scanner

Janeway C.A., Travers P., *Immunobiology. The Immune System in Health and Disease*, 3rd ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1997.

Johnson E.K., *Histology and Cell Biology*, 2nd ed., Williams & Wilkins, Baltimore, 1991.

Junquiera L.C., Carneiro J., Kelley O.R., *Basic Histology*, 8th ed., Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, 1995.

Kierszenbaum A.L., *Histology and Cell Biology. An Introduction to Pathology*, Mosby, St. Louis, 2003.

Leclercq-Smekens M., Leloup R., Saint-Guillain M.L., Sartenaer-Meurisse M.F., Van Reepinghen-Degen A., *Histologie generale*, Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix, Namur, 1993.

Leeson T.S., Leeson C.R., *Histologie*, 2-ème ed., Masson, Paris, 1980.

Maillet M., Chiarasini D., *Histologie*, Breal editeur, Montreuil, 1979.

Masquin P., Trelles J.O., *Précis d'anatomo-physiologie normale et pathologique du système nerveux central*, 4-ème ed., Editions Doin, 1966.

Paxinos G., Mai J.K., *The Human Nervous System*, 2nd ed., Academic Press, New York, 2004.

Petrovanu I., Antohe D.Şt., Varlam H., *Neuroanatomie clinică*, Editura Edit-Dan, Iaşi, 1996.

Poirier J., Chevreau J., *Feuillets d'histologie humaine*, fascicule 8, 1-ère ed., Librairie Maloine S.A., Paris, 1974.

Poirier J., Cohen I., Bernaudin J.F., *Histologie humaine*, fascicule 1, 3-ème ed., Maloine S.A., Paris, 1977.

Poirier J., Cohen I., Bernaudin J.F., *Histologie humaine*, fascicule 2, 3-ème ed., Maloine S.A., Paris, 1977.

Poirier J., Ribadeau-Dumas J.L., Catala M. et al., *Histologie moléculaire*, 5-ème ed., Masson, Paris, 1997.

Popescu L.M., Ionescu N., Onicescu D., *Atlas color de histologie*, Editura Medicală, Bucureşti, 1995.

Raica M., Mederle O., Căruntu I.D., Pintea A., Chindriş A.M., *Histologie teoretică şi practică*, Editura Brumar, Timişoara, 2004.

Ross M.H., Kaye G.I., Pawlina W., *Histology. A Text and Atlas*, 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003.

Ross M.H., Reith E.J., *Histology: A Text and Atlas*, Harper & Row Publishers, J. B. Lippincott Company, New York, 1985.

Ross M.H., Romrell L.J., Kaye G.I., *Histology. A Text and Atlas*, 3rd ed., Williams & Wilkins, Baltimore, 1995.

Rubin E., Farber J.L., *Pathology*, 2nd ed., J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994.

Sadler T.W., *Langman's Medical Embryology*, 6th ed., Williams & Wilkins, Baltimore, 1990.

Saffar J.L., La dynamique osseuse, *Journal de Parodontologie*, 5, 259-273, 1986.

Stevens A., Lowe J., *Histology*, Gower Medical Publishing, London, 1993.

Verne J., *Précis d'histologie*, 3-ème ed., Masson et Companie, Editeurs, Paris, 1947.

Weiss L., *Cell and Tissue Biology. A Textbook of Histology*, 6th ed., Urban & Schwarzenberg, Baltimore, 1983.

Wheater P.R., Burkitt H.G., Daniels W.G., *Functional Histology*, 2nd ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987.

Williams P.L., *Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Medicine and Surgery*, 38th ed., Churchill Livingstone, New York, 1995.

Scanned with OKEN Scanner

ISBN 978-7906-89-6

Scanned with OKEN Scanner